



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 209/44, A61K 31/40	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/04040 (43) Date de publication internationale: 9 février 1995 (09.02.95)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00952 (22) Date de dépôt international: 28 juillet 1994 (28.07.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/09400 30 juillet 1993 (30.07.93) FR 93/11946 7 octobre 1993 (07.10.93) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ACHARD, Daniel [FR/FR]; 26, rue Adrien-Tessier, F-94320 Thiais (FR). GRISONI, Serge [FR/FR]; 17, rue Babeuf, F-94600 Choisy-le-Roi (FR). JAMES-SURCOUF, Evelyne [FR/FR]; 3, allée Louis-de-Broglie, F-77150 Lésigny (FR). MALLERON, Jean-Luc [FR/FR]; 2, allée Renoir, F-91460 Marcoussis (FR). MORGAT, Anne [FR/FR]; 14, rue René-Anjoly, F-94250 Gentilly (FR). PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; 6, parc d'Ardenay, F-91120 Palaiseau (FR). SABUCO, Jean-François [FR/FR]; 52, rue Maurepas, F-94320 Thiais (FR). TABART, Michel [FR/FR]; Tour Athènes, 75, rue du Javelot, F-75013 Paris (FR).	(74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). (81) Etats désignés: AU, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	

(54) Title: PERHYDROISOINDOLE DERIVATIVES AS P SUBSTANCE ANTAGONISTS

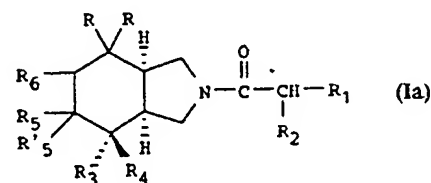
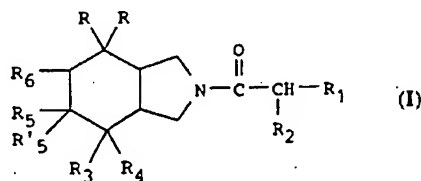
(54) Titre: DERIVES DE PERHYDROISOINDOLE COMME ANTAGONISTES DE LA SUBSTANCE P

(57) Abstract

Novel perhydroisoindole derivatives of general formula (I), wherein R₁ is optionally substituted phenyl, cyclohexadienyl, naphthyl, indenyl or optionally substituted heterocyclyl, R₂ is H, halogen, OH, alkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, alkoxy, alkylthio, acyloxy, carboxy, optionally substituted alkoxy-carbonyl, benzyloxy-carbonyl, amino or acylamino, R₃ is a phenyl radical optionally 2-substituted by C₁₋₂ alkoxy or alkyl or a fluorine atom, or disubstituted by trifluoromethyl, and R₅ and R'₅ are the same or different, one representing H or OH or alkyl while the other represents H or alkyl, R₄ is OH, or else R₄ is F when R₅ and R'₅ are H or alkyl, or R₄ and R₅ together form a bond, and R₆ is H or alkyl, hydroxy or hydroxyalkyl; and one of the symbols R is H, alkyl, hydroxy or hydroxyalkyl while the other is H, alkyl, phenyl or hydroxyalkyl; isomeric forms with structure (Ia) or mixtures thereof; optionally salts thereof where applicable; and preparation thereof. Said novel derivatives are particularly suitable for use as P substance antagonists.

(57) Abrégé

Nouveaux dérivés de perhydroisoindole de formule générale (I) dans laquelle R₁ est phényle éventuellement substitué, cyclohexadiényle, naphtyle, indényle, ou hétérocyclyle pouvant être substitué, R₂ est H, halogène, OH, alcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, acyloxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl éventuellement substitué, benzyloxy-carbonyl, amino ou acylamino, R₃ est un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par alcoyle ou alcoyloxy (1 ou 2C) ou par un atome de fluor, ou disubstitué par trifluorométhyle, et R₅ et R'₅ sont identiques ou différents et représentent l'un H ou OH ou alcoyle et l'autre H ou alcoyle, et R₄ est OH, ou bien R₄ est F si les symboles R₅ et R'₅ sont H ou alcoyle, ou bien R₄ forme avec R₅ une liaison, et R₆ est H ou alcoyle, hydroxy ou hydroxyalcoyle, et les symboles R sont l'un H, alcoyle, hydroxy ou hydroxyalcoyle et l'autre H, alcoyle, phényle ou hydroxyalcoyle, sous leurs formes isomères de structure (Ia) ou leurs mélanges, éventuellement leurs sels lorsqu'ils existent et leur préparation. Les nouveaux dérivés selon l'invention sont particulièrement intéressants comme antagonistes de la substance P.



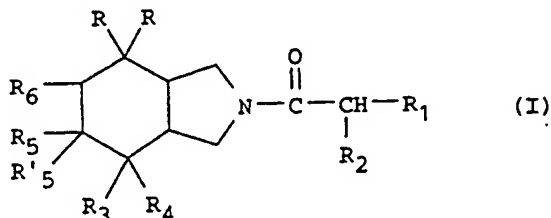
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo			SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kazakhstan	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CN	Chine	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MC	Monaco	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MD	République de Moldova	UA	Ukraine
ES	Espagne	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	ML	Mali	UZ	Ouzbékistan
FR	France	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
GA	Gabon				

DERIVES DE PERHYDROISOINDOLE COMME ANTAGONISTES DE LA SUBSTANCE P

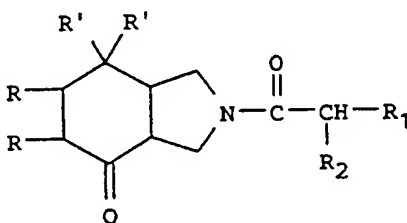
La présente invention concerne de nouveaux dérivés du perhydroisoindole de formule générale :



5

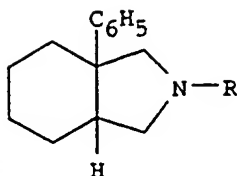
ainsi que leurs sels lorsqu'ils existent, qui antagonisent les effets de la substance P et sont de ce fait particulièrement intéressants dans les domaines thérapeutiques où cette substance est connue pour intervenir.

- 10 Dans la demande de brevet européen EP 429 366 ont été décrits des antagonistes de la substance P de structure :



- 15 dans laquelle les symboles R sont hydrogène ou forment ensemble une liaison, les symboles R' sont des radicaux phényle éventuellement substitués et les symboles R₁ et R₂ représentent diverses substitutions. Cependant ces dérivés de perhydroisoindolone se sont montrés principalement actifs dans des tests de binding utilisant des homogénats de cerveau de rat et manifestent moins d'activité dans des tests de binding utilisant des cellules humaines lymphoblastiques en culture.
- 20

Dans le brevet américain 4 042 707 avaient été décrits des produits dérivés de l'isoindole de formule générale:



ayant une activité opiacée. Ces produits n'ont pas d'activité vis à vis de la substance P.

5 Dans la formule générale (I) :

- le symbole R_1 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle pouvant être éventuellement substitués (par des atomes d'halogène ou des radicaux amino, alcoylamino ou dialcoylamino), alcoyloxy ou alcoylthio pouvant être éventuellement substitués [par des radicaux hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino éventuellement substitués (par des radicaux phényle, hydroxy ou amino), ou dialcoylamino dont les parties alcoyle forment avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle à 5 à 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, éventuellement substitué par un radical alcoyle, hydroxy, hydroxyalcoyle)], ou substitué par des radicaux amino, alcoylamino, dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle tel que défini ci-dessus, ou représente un radical cyclohexadiényle, naphtyle, indényle ou hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé contenant 5 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, et éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou alcoyloxy,
- 25 - le symbole R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, acyloxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, dialcoylaminoalcoyloxy-carbonyl, benzyloxy-carbonyl, amino ou acylamino,

- le symbole R_3 représente un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyle ou alcoyloxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone ou par un atome de fluor, ou disubstitué par des radicaux trifluorométhyle et
- 5 - les symboles R_5 et R'_5 sont identiques ou différents et représentent l'un un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou alcoyle et l'autre un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, et
 - le symbole R_4 représente un radical hydroxy, ou bien
 - le symbole R_4 représente un atome de fluor si les symboles R_5 et
 - 10 R'_5 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, ou bien
 - le symbole R_4 forme avec R_5 une liaison et,
 - le symbole R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxy ou hydroxyalcoyle, et
 - les symboles R représentent l'un un atome d'hydrogène, un radical
 - 15 alcoyle, un radical hydroxy ou hydroxyalcoyle et l'autre un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, phényle ou hydroxyalcoyle.

Il est entendu que les radicaux alcoyle ou acyle cités ci-dessus contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

- 20 Lorsque R_1 contient un atome d'halogène, ce dernier peut être choisi parmi le chlore, le brome, le fluor ou l'iode.

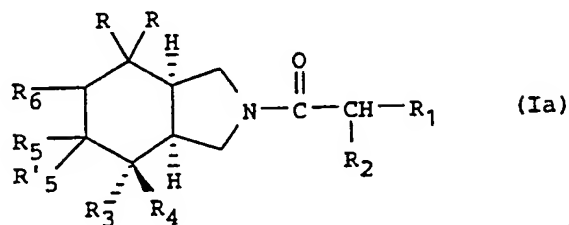
Lorsque R_1 représente un radical hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé, à titre d'exemple il peut être choisi parmi thiényl, furyl, pyridyl, dithiényl, indolyl, isoindolyl, benzothiényl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl,

25 triazolyl, thiadiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, ou naphthyridinyl.

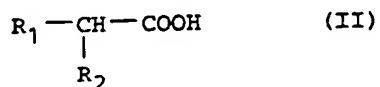
Lorsque R_1 représente phényle substitué par une chaîne portant un hétérocycle, ce dernier peut être choisi parmi pyrrolidinyl, morpholino, pipéridinyl, tétrahydropyridinyl, pipérazinyl,

30 thiomorpholino.

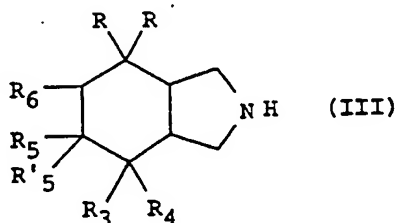
Par ailleurs, les produits de formule générale (I) présentent différentes formes stéréoisomères, il est entendu que les formes racémiques et les formes stéréoisomères de structure :



- 5 ainsi que leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention. De plus, lorsque le symbole R_2 est autre que l'atome d'hydrogène, la chaîne substituée sur l'isoindole présente un centre chiral, il est entendu que les formes stéréoisomères (R) ou (S) et leurs mélanges font partie de la présente invention.
- 10 Selon l'invention les dérivés du perhydroisoindole de formule générale (I) peuvent être obtenus par action de l'acide de formule générale :



- ou d'un dérivé réactif de cet acide, dans lequel R_1 et R_2 sont définis comme précédemment, sur un dérivé de l'isoindole de formule générale :
- 15



- dans laquelle les symboles R , R_3 , R_4 , R_5 , R'_5 et R_6 sont définis comme précédemment, puis éventuellement transformation du produit obtenu pour lequel R_4 est un radical hydroxy et R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle en un produit pour lequel R_4 est un
- 20

atome de fluor et R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou en un produit pour lequel R_4 et R_5 forment ensemble une liaison.

Il est entendu que, les radicaux amino, alcoylamino ou carboxy contenus dans R_1 et/ou R_2 sont de préférence préalablement protégés. La protection s'effectue par tout groupement compatible, dont la mise en place et l'élimination n'affectent pas le reste de la molécule. Notamment, on opère selon les méthodes décrites par T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

A titre d'exemple,

- les groupements amino ou alcoylamino peuvent être protégés par des radicaux méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, t.butoxycarbonyle, allyloxycarbonyle, vinyloxycarbonyle, trichloréthoxycarbonyle, trichlor-acétyle, trifluoracétyle, chloracétyle, trityle, benzhydryle, benzyle, allyle, formyle, acétyle, benzyloxycarbonyle ou ses dérivés substitués ;

- les groupements acides peuvent être protégés par des radicaux méthyle, éthyle, t.butyle, benzyle, benzyle substitué ou benzhydryle.

De plus, lorsque les produits de formule générale (II) ou (III) portent des radicaux hydroxy, il est préférable de protéger préalablement ce radical. La protection s'effectue selon les méthodes habituelles, par exemple par un radical acétyle, trialkoxysilyle, benzyle, sous forme d'un carbonate par un radical $-COORa$ dans lequel Ra est un radical alcoyle ou benzyle ou sous forme de dérivé carbonylé ou carboxylé.

Il est également entendu que la stéréochimie du dérivé de l'isoindole de formule générale (III) est semblable à celle décrite précédemment pour les dérivés de formule générale (I).

Lorsque l'on effectue la condensation d'un dérivé réactif de l'acide de formule générale (II), on opère avantageusement au moyen du chlo-

rure d'acide, de l'anhydride, d'un anhydride mixte ou d'un ester réactif dans lequel le reste de l'ester est un radical succinimido, benzotriazolyl-1 éventuellement substitué, nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, pentachlorophényle ou phtalimido.

- 5 La réaction s'effectue généralement à une température comprise entre -40 et +40°C, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme par exemple), un hydrocarbure (toluène par exemple), un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un ester (acétate d'éthyle par exemple), un
10 amide (diméthylacétamide, diméthylformamide par exemple), ou une cétone (acétone par exemple) ou dans un mélange de ces solvants, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée comme par exemple la pyridine, la diméthylaminopyridine, la N-méthylmorpholine ou une trialkcoylamine (notamment triéthylamine) ou tel
15 qu'un époxyde (oxyde de propylène par exemple). Il est également possible d'opérer en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide, [par exemple dicyclohexylcarbodiimide ou (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide], le NN'-carbonyldiimidazole ou l'éthoxy-2 éthoxycarbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine ou bien en milieu
20 hydroorganique, en présence d'un agent alcalin de condensation comme le bicarbonate de sodium.

Dans l'alternative où l'on a obtenu un dérivé de perhydroisoindole de formule générale (I) pour lequel R_4 est un radical hydroxy et R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle et où l'on veut obtenir un
25 dérivé de perhydroisoindole pour lequel R_4 est un atome de fluor et R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, on opère par fluoration du dérivé précédemment obtenu.

La réaction s'effectue avantageusement au moyen d'un agent de fluoration comme un fluorure de soufre [trifluorure de morpholino soufre,
30 tétrafluorure de soufre (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975)), trifluorure de diéthylamino soufre (Tetrahedron, 44, 2875 (1988)), trifluorure de phényl soufre (J. Am. Chem. Soc., 84, 3058 (1962))], comme le tétrafluorure de sélénium (J. Am. Chem. Soc., 96, 925 (1974) ou comme

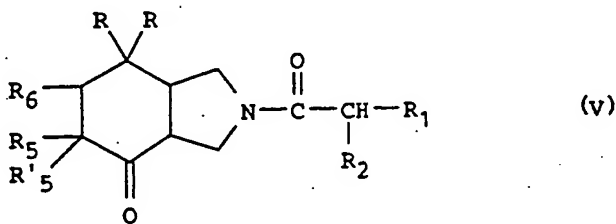
le tétrafluorophénylphosphorane (Tet. Let., 907 (1973), en opérant dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloréthane par exemple) à une température comprise entre -30 et 30°C. Il est entendu que dans l'alternative où des radicaux hydroxy
5 sont présents sur la molécule, ces derniers sont préalablement protégés.

Dans l'alternative où l'on a obtenu un dérivé de perhydroisoindole de formule générale (I) pour lequel R_4 est un radical hydroxy et R_5 est un atome d'hydrogène et où l'on veut obtenir un dérivé de
10 perhydroisoindole pour lequel R_4 et R_5 forment ensemble une liaison, on opère par toute méthode connue de deshydratation des alcools qui n'altère pas le reste de la molécule. Notamment on effectue la deshydratation en milieu acide par exemple par action d'un acide sulfonique (acide p.toluènesulfonique...), de l'acide formique, de
15 l'acide sulfurique, de l'acide phosphorique, du pentaoxyde de phosphore ou de l'oxyde d'aluminium ou par action d'un mélange acide chlorhydrique-acide acétique ou acide bromhydrique-acide acétique, à une température comprise entre 25°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

20 Selon l'invention les dérivés de l'isoindole de formule générale (I) peuvent également être obtenus par action d'un composé organométallique de formule générale :



dans laquelle R_3 est défini comme précédemment, et M représente le
25 lithium, un radical MgX ou CeX_2 pour lequel X est un atome d'halogène, sur un dérivé de perhydroisoindolone de formule générale :

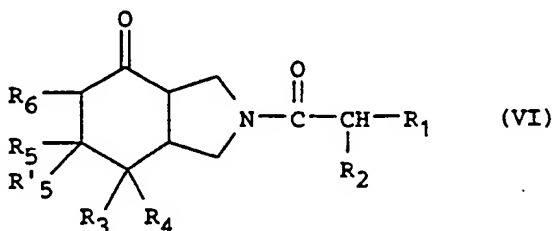


dans laquelle les symboles R, R₁, R₂, R₅, R'₅ et R₆ sont définis comme précédemment, et dont le cas échéant les radicaux hydroxy sont de préférence préalablement protégés, puis transformation le cas échéant de l'alcool obtenu de formule générale (I) en un dérivé de perhydroisoindole pour lequel R₄ est un atome de fluor et R₅ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou en un dérivé de perhydroisoindole pour lequel R₄ et R₅ forment ensemble une liaison ou élimination le cas échéant du radical protecteur de R₅.

La réaction s'effectue en milieu anhydre, dans les conditions habituelles de réaction des composés organométalliques sur une cétone, qui n'affectent pas le reste de la molécule. Notamment on opère dans un éther (par exemple le tétrahydrofurane ou l'éther éthylique) éventuellement en présence de chlorure de cérium anhydre à une température comprise entre -78 et 30°C.

Les opérations subséquentes de transformation en un dérivé de formule générale (I) pour lequel R₄ est un atome de fluor et R₅ est hydrogène ou pour lequel R₄ et R₅ forment ensemble une liaison, s'effectuent dans les conditions décrites précédemment.

Selon l'invention, les dérivés de perhydroisoindole de formule générale (I) pour lesquels l'un des radicaux R représente un radical hydroxy, R₄ représente un radical hydroxy et l'un au moins de R₅ et R'₅ est un atome d'hydrogène, peuvent être préparés à partir d'un dérivé de perhydroisoindolone de formule générale :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R'₅ et R₆ sont définis comme précédemment, par action d'un composé organométallique de formule générale :

R-M

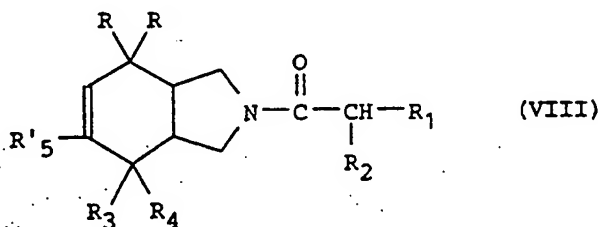
(VII)

dans laquelle R est un radical alcoyle, phényle ou hydroxyalcoyle dont la fonction hydroxy est préalablement protégée, et M est défini comme précédemment, ou par réduction dans l'alternative où l'on veut
 5 obtenir un dérivé de formule générale (I) pour lequel l'autre radical R est un atome d'hydrogène, puis le cas échéant élimination des radicaux protecteurs.

La réaction du composé organo-métallique sur le dérivé de perhydroisoindolone de formule générale (VI) s'effectue dans des
 10 conditions analogues à celles décrites pour l'action d'un composé de formule générale (IV) sur un dérivé de perhydroisoindolone de formule générale (V).

La réaction de réduction lorsque l'on veut obtenir un dérivé de perhydroisoindole pour lequel l'un des R est hydroxy et l'autre est
 15 hydrogène, s'effectue par toute méthode connue pour la réduction des cétones, qui n'altère pas le reste de la molécule; par exemple on opère au moyen de borohydrure de sodium en milieu alcoolique (méthanol par exemple) ou au moyen d'hydrure d'aluminium et de lithium dans un éther, à une température comprise entre 20 et 50°C.

20 Selon l'invention, les dérivés de perhydroisoindole de formule générale (I) pour lesquels les radicaux R₅ (ou R'₅) et R₆ sont simultanément des radicaux hydroxy et les symboles R sont différents de l'atome d'hydrogène, peuvent être préparés par action de tétroxyde d'osmium sur un dérivé de perhydroisoindole de formule générale :



25

dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R et R'₅ sont définis comme précédemment.

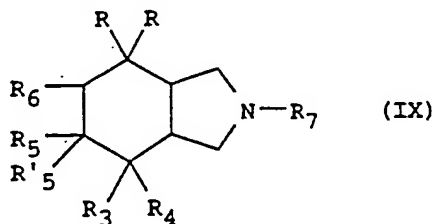
La réaction s'effectue généralement dans la pyridine à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Les acides de formule générale (II) peuvent être préparés selon les méthodes décrites ci-après dans les exemples, selon les méthodes décrites dans la demande de brevet EP 429 366 ou par analogie avec ces méthodes.

Le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (III) pour lequel R_4 et R_5 forment ensemble une liaison peuvent être obtenus par deshydratation du dérivé correspondant de perhydroisoindole pour lequel R_4 est un radical hydroxy et R_5 est un atome d'hydrogène.

La réaction s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour la préparation des dérivés de formule générale (I) dans laquelle R_4 et R_5 forment ensemble une liaison à partir du dérivé correspondant de perhydroisoindole pour lequel R_4 est un radical hydroxy et R_5 est un atome d'hydrogène.

Le dérivé de l'isoindole de formule générale (III) pour lequel R_4 est un atome de fluor et R_5 et R'_5 sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle peuvent être préparés par fluoration d'un dérivé de l'isoindole de formule générale :



dans laquelle R , R_3 et R_6 sont définis comme précédemment, R_7 est un radical protecteur, R_4 est un radical hydroxy et R_5 et R'_5 sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle, puis élimination du radical protecteur R_7 .

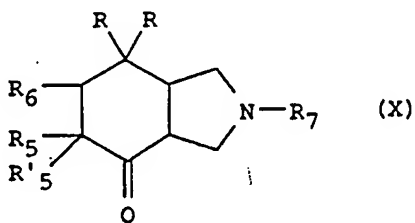
Le radical protecteur R_7 peut être tout groupement protecteur d' amino qui soit compatible avec la réaction et dont la mise en place et

l'élimination n'altère pas le reste de la molécule. A titre d'exemple peuvent être cités les groupements alcoyloxy-carbonyle, benzyloxy-carbonyle, benzyle éventuellement substitués, formyle, chloracétyle, trichloracétyle, trifluoracétyle, vinyloxy-carbonyle, phénoxy-carbonyle, chloro-1 éthoxy-carbonyle ou chlorocarbonyle.

La fluoration s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour la fluoration d'un dérivé de formule générale (I) dans laquelle R_4 est hydroxy, à une température comprise entre -30 et $+30^\circ\text{C}$. Il est entendu que les fonctions hydroxy présentes sur la molécule sont le cas échéant préalablement protégées.

L'élimination subséquente des radicaux protecteurs s'effectue selon les méthodes habituelles. Notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene, par A. Wiley ou par Mc Omie dans les références citées précédemment.

Le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (III) ou (IX) pour lequel R_4 est un radical hydroxy et R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou hydroxy, peut être obtenu par action d'un composé organométallique de formule générale (IV) sur le dérivé correspondant de perhydroisoindolone de formule générale :



20

dans laquelle R , R_5 , R'_5 , R_6 et R_7 sont définis comme précédemment, étant entendu que les fonctions hydroxy sont le cas échéant éventuellement protégées, puis libération des radicaux protecteurs de R_5 , R'_5 , R_6 ou R et éventuellement élimination du radical protecteur R_7 lorsque l'on veut obtenir le dérivé de formule générale (III).

25

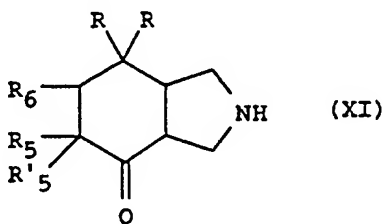
La réaction s'effectue dans des conditions analogues à celles décrites pour l'obtention du perhydroisoindole de formule générale (I)

à partir de la perhydroisoindolone correspondante de formule générale (V). Il est entendu que selon la nature du radical protecteur de R_5 , R'_5 , R_6 ou R , ce dernier peut être éliminé simultanément à la réaction.

- 5 Il est entendu que, lorsque l'on veut obtenir un dérivé pour lequel R est un radical hydroxyméthyle, ce radical peut être protégé à l'état de radical allyloxy-carbonyle sur le dérivé de perhydroisoindolone de formule générale (X). La réaction s'effectue en passant intermédiairement par un dérivé de perhydropyrano[3,4-c]pyrrolone-6
 10 qui est transformé par réduction et le cas échéant par élimination du radical protecteur d'amino pour obtenir un dérivé de formule générale (III).

Le dérivé de la perhydroisoindolone de formule générale (X) pour laquelle R_5 , R'_5 et R_6 sont des atomes d'hydrogène, des radicaux
 15 alcoyle ou des radicaux hydroxy (ou hydroxyalcoyle) préalablement protégés peuvent être préparés par analogie avec la méthode décrite dans la demande de brevet européen EP 429 366, ou comme décrit ci-après dans les exemples.

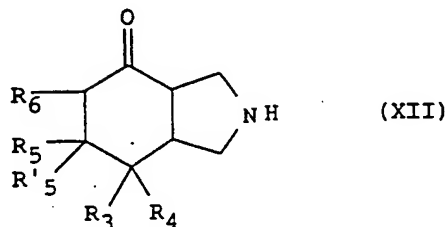
La préparation du dérivé de la perhydroisoindolone de formule générale (V) s'effectue par analogie avec la méthode décrite dans la
 20 demande de brevet européen EP 429 366 par action d'un acide de formule générale (II) ou d'un de ses dérivés réactifs sur un dérivé de perhydroisoindolone de formule générale :



- 25 dans laquelle R , R_5 , R'_5 et R_6 sont définis comme dans la formule générale (V) dans les conditions citées dans la demande européenne précitée ou dans les conditions citées pour l'action des acides de

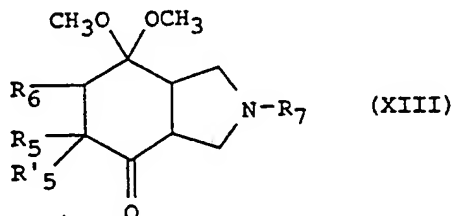
formule générale (II) sur un dérivé de perhydroisoindole de formule générale (III).

Les dérivés de formule générale (VI) peuvent être obtenus par action d'un acide de formule générale (II) sur une perhydroisoindolone de
5 formule générale :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R'_5 et R_6 sont définis comme dans la formule générale (VI), par analogie avec la méthode décrite pour l'obtention d'un dérivé de perhydroisoindole de formule générale (I)
10 à partir de produits de formules générales (II) et (III).

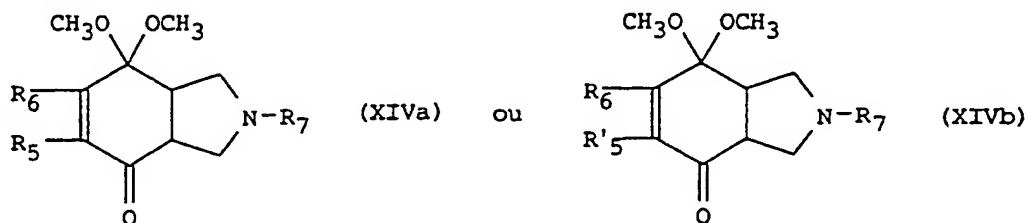
Le dérivé de perhydroisoindolone de formule générale (XII) peut être préparé par action d'un dérivé organométallique de formule générale (IV) sur un dérivé de formule générale :



15 dans laquelle R_5 , R'_5 et R_6 sont définis comme dans la formule générale (XII) et R_7 est un radical protecteur tel que défini précédemment, suivie de l'élimination de la protection de la fonction cétone en position -7 et de l'élimination du radical protecteur R_7 .

La réaction s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour
20 la préparation du produit de formule générale (III) à partir d'un dérivé de perhydroisoindolone de formule générale (X). L'élimination des radicaux protecteurs s'effectue selon les méthodes habituelles citées précédemment et/ou décrites ci-après dans les exemples.

Le dérivé de perhydroisoindolone de formule générale (XIII) peut être préparé par réduction du dérivé insaturé correspondant de formule générale :



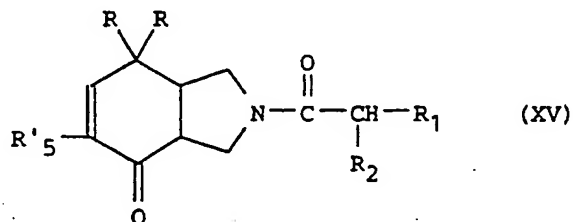
dans laquelle R_5 , R'_5 , R_6 et R_7 sont définis comme dans la formule générale (XIII).

La réduction s'effectue par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule. Notamment on opère par hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney.

Le dérivé de perhydroisoindolone de formule générale (XIVa) ou (XIVb) peut être obtenu à partir de la cyclohexadiènone correspondante par analogie avec la méthode décrite précédemment dans la demande européenne EP 430 771.

La cyclohexadiènone de départ peut être obtenue selon la méthode décrite dans J. Org. Chem., 52, 2763 (1987).

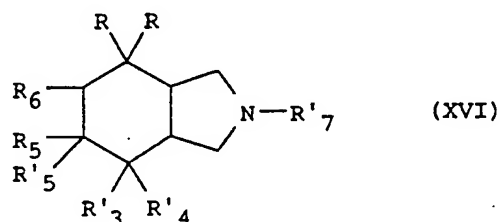
Le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (VIII) peut être obtenu par action d'un dérivé organométallique de formule générale (IV) sur un dérivé de perhydroisoindolone de formule générale :



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_5 et R sont définis comme précédemment pour la formule générale (VIII).

Le dérivé de perhydroisoindolone de formule générale (XV) peut être préparé par analogie avec la méthode décrite dans la demande européenne EP 430 771, ou comme décrit ci-après dans les exemples.

Les dérivés de perhydroisoindole de formules générales (III), (IX), (X) et (XI) sont des produits nouveaux qui peuvent être définis par la structure :



dans laquelle R, R'5, R5 et R6 sont définis comme précédemment, R'3 et R'4 sont soit définis comme R3 et R4, soit forment ensemble un radical oxo et R'7 est soit un atome d'hydrogène, soit représente un radical protecteur tel que défini précédemment pour R7.

Il est bien entendu que le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (XVI) présente différentes formes stéréoisomères et que sa stéréochimie est semblable à celle décrite précédemment pour les dérivés de formule générale (I).

Il est entendu que les dérivés de perhydroisoindole de formule générale (I), (III), (V), (IX), (X), (XI) ou (XVI) présentent plusieurs formes stéréoisomères. Lorsque l'on veut obtenir un énantiomère d'un produit de formule générale (I), la séparation est mise en oeuvre par exemple au niveau du dérivé de formule générale (I) ou au niveau d'un intermédiaire de formule générale (V), (X), (XI) ou (XVI) portant un radical oxo en position -4. Elle peut aussi être mise en oeuvre au niveau du dérivé de formule générale (III), (IX) ou (XVI). La séparation s'effectue selon toute méthode connue et compatible avec la molécule.

A titre d'exemple, la séparation peut être effectuée par préparation d'un sel optiquement actif, par action de l'acide L(+) ou D(-)

mandélique, ou de l'acide dibenzoyltartrique ou ditoluoyltartrique, puis séparation des isomères par cristallisation. L'isomère recherché est libéré de son sel en milieu basique.

Une autre alternative peut être aussi, le cas échéant, d'opérer
5 directement à partir d'un énantiomère de la cyclohexénone de départ.

Les nouveaux dérivés de l'isoindole de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Le cas échéant, les nouveaux dérivés de formule générale (I) pour
10 lesquels les symboles R_1 et/ou R_2 contiennent des substituants amino ou alcoylamino, ou les intermédiaires de formule générales (III), (XI) ou (XVI) pour lesquels R'_7 est un atome d'hydrogène peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides. Comme exemples de
15 sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

20 Les nouveaux dérivés de l'isoindole de formule générale (I) peuvent aussi, le cas échéant, lorsque R_2 représente un radical carboxy, être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec une base azotée, selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou
25 alcalino terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme
30 exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, tri-

méthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl- β -phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, 5 dibenzylamine).

Les nouveaux dérivés de l'isoindole selon la présente invention qui antagonisent les effets de la substance P peuvent trouver une application dans les domaines de l'analgésie, de l'inflammation, de l'asthme, des allergies, sur le système nerveux central, sur le système 10 cardiovasculaire, comme antispasmodique, comme antiémétique, ou sur le système immunitaire, ainsi que dans le domaine de la stimulation des sécrétions lachrymales.

En effet, les produits selon l'invention manifestent une affinité pour les récepteurs à substance P à des doses comprises entre 5 et 15 1000 nM selon les techniques adaptées de D.G. Payan et coll., J. of immunology, 133(6), 3260-5 (1984) : Stereospecific receptors for substance P on cultured human IM-9 lymphoblasts et de Mc Pherson et coll., J. Pharmacol. Meth., 14, 213 (1985) : Analysis of radioligand binding experiments.

20 Il a de plus été démontré qu'il s'agit d'un effet antagoniste de la substance P, au moyen de différents produits. Dans la technique décrite par S. Rosell et coll., Substance P, Ed. by US Von Euler and B. Pernow, Raven Press, New-York (1977), pages 83 à 88, les produits étudiés manifestent un antagonisme des contractions de l'iléon de 25 cobaye induites par la substance P ou des contractions de l'iléon de cobaye induites par le septide, à des concentrations de 1 à 1000 nM.

La substance P est connue pour être impliquée dans un certain nombre de domaines pathologiques :

- Agonists and antagonists of substance P, A.S. Dutta Drugs of the 30 futur, 12 (8), 782 (1987) ;

- Substance P and pain : an updating, J.L. Henry, TINS, 3(4), 97 (1980) ;
- Substance P in inflammatory reactions and pain, S. Rosell, Actual. Chim. Ther., 12ème série, 249 (1985)
- 5 - Effects of Neuropeptides on Production of Inflammatory Cytokines by Human Monocytes, M. Lotz et coll., Science, 241, 1218 (1988).
- Neuropeptides and the pathogenesis of allergy, Allergy, 42, 1 à 11 (1987) ;
- Substance P in Human Essential Hypertension, J. Cardiocascular
10 Pharmacology, 10 (suppl. 12), 5172 (1987).

L'étude de certains dérivés de l'isoindole de formule générale (I) dans la technique de A. Saria et coll., Arch. Pharmacol., 324, 212-218 (1983) adaptée au cobaye a permis de mettre en évidence un effet inhibiteur de l'augmentation de la perméabilité capillaire entraîné
15 par le septide (agoniste de la substance P), ce qui témoigne d'une activité anti-inflammatoire :

Produit étudié	DE ₅₀
Exemple 1	0,07 mg/kg i.v. 3 à 10 mg/kg p.o.

L'injection de substance P provoque chez l'animal un bronchospasme. La bronchoconstriction induite in vivo chez le cobaye par l'injection de substance P ou d'un agoniste sélectif de la substance P : septide,
20 est étudiée selon la technique de H. Konzett et R. Rosseler, Archiv. Exp. Path. Pharmac., 195, 71-74 (1940). Cette bronchoconstriction est inhibée par l'injection d'un produit selon l'invention, ce qui témoigne d'une activité anti-asthmatique.

Par ailleurs, les produits selon l'invention sont étudiés dans le test de douleur au formol chez le cobaye. On détermine ainsi la DE₅₀ du produit.

Enfin, les dérivés de l'isoindole selon la présente invention ne
5 présentent pas de toxicité, ils se sont montrés atoxiques chez la souris à la dose de 40 mg/kg par voie sous-cutanée.

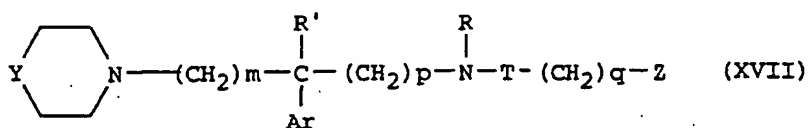
La présente invention concerne également l'association synergisante constituée d'au moins un antagoniste des récepteurs NK1 de formule générale (I) et d'au moins un antagoniste des récepteurs NK2.

10 Les effets de la neurokinine A sont médiés principalement par les récepteurs NK2. La neurokinine A est impliquée dans de nombreuses pathologies telles que la transmission de la douleur, l'arthrite, l'asthme, les phénomènes inflammatoires, les psychoses, les désordres tensionnels, les désordres vésicaux, les cystites ...

15 Des antagonistes des récepteurs NK2 (antagonistes des effets de la neurokinine A) sont connus et décrits notamment dans les demandes de brevet EP 428 434, EP 474 561, EP 512 901, EP 515 240, FR 2 678 267, WO 92/19254 ou WO 93/14084.

A titre non limitatif, des antagonistes des récepteurs NK2 peuvent
20 être notamment des dérivés de la classe des arylalkylamines, la classe des polypeptides α -substitués ou de la classe des dérivés de la pipéridine ...

A titre d'exemple des antagonistes des récepteurs NK2 de la classe des arylalkylamines peuvent être des produits de formule générale :



25

dans laquelle :

- 1) Y est un groupe $>N-CXX'-Ar'$, $>CH-CXX'-Ar'$ ou $>C=CX-Ar'$ pour lequel X est H et X' est H ou OH ou X et X' forment ensemble un radical oxo, dialcoylaminoalcoyloxyimino pour lequel les parties alcoyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone et la partie alcoyloxy contient 2 ou 3 atomes de carbone,
Ar et Ar' sont indépendamment thiényle, phényle éventuellement mono ou poly substitué (par halogène, alcoyle ou alcoyloxy (1 à 3 atomes de carbone), trifluorométhyle, hydroxy ou méthylènedioxy) ou imidazole, ou bien Ar peut être benzothiényle ou naphthyle éventuellement substitués par halogène, biphényl, ou indolyle pouvant porter un groupe benzyle sur l'atome d'azote,
R' est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle (1 à 4 atomes de carbone), un radical alcoyle (2 ou 3 atomes de carbone) substitué (par pipéridino, benzyl-4 pipéridino ou dialcoylamino dont les parties alcoyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone,
R et T sont définis comme pour la formule générale (VI) et
Z est H, alcoyle droit ou ramifié (1 à 6 atomes de carbone), phényl-alcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 3 atomes de carbone, éventuellement mono ou poly substitué sur le phényle par halogène, OH, alcoyle ou alcoyloxy (1 à 4 atomes de carbone), pyridylalcoyle ou naphthylalcoyle ou pyridylthioalcoyle ou (méthyl-1)imidazolyl-2 thioalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 3 atomes de carbone, styryle, oxo-1 phénylindan-3 yle-2, ou un groupe aromatique ou hétéroaromatique non substitué, mono ou polysubstitué, et
m est un nombre entier de 1 à 3, p égale 1 et q égale 0, ou bien
- 2) Y est un groupe $>N-Ar'$ pour lequel Ar' est un radical phényle pouvant être substitué 1 ou plusieurs fois (par halogène, OH, alcoyloxy ou alcoyle (1 à 4 atomes de carbone) ou trifluorométhyle), pyrimidinyle ou pyridyle,
un groupe $>N-cycloalcoyle$ (3 à 7 atomes de carbone), ou bien
un groupe $>CX-(CH_2)_x-Ar'$ pour lequel Ar' est défini comme ci-dessus à l'exception de représenter pyrimidinyle, ou représente thiényle, X est OH, alcoyloxy (1 à 4 atomes de carbone), hydroxyalcoyle ou alcoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 3 atomes de carbone, phényl-alcoyloxy, carboxy, carbalcoyloxy (1 à 4 atomes de carbone), cyano,

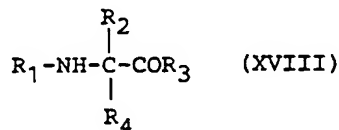
- aminoalcoylène (1 à 3 atomes de carbone), amino, alcoylamino ou dialcoylamino dont les parties alcoyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone, acylamino (2 à 7 atomes de carbone), acylaminoalcoyle dont les parties alcoyle contiennent 1 à 3 atomes de carbone, acyle, -SH, 5 alcoylthio dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et x est 0 ou 1, ou bien
- un groupe $=C-(CH_2)_x-Ar'$ dans lequel Ar' est défini comme ci-dessus, T est défini comme en 1), et Z est défini comme en 1) à l'exception de représenter (méthyl-1)imidazolyl-2 thioalcoyle ou oxo-1 10 phénylindan-3 yle-2, ou représente phénylalcoyle substitué par trifluorométhyle ou naphtylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 3 atomes de carbone et éventuellement substitué sur le cycle naphtyle par un atome d'halogène ou par un radical trifluorométhyle, OH, alcoyle ou alcoyloxy (1 à 4 atomes de carbone),
- 15 Ar est thiényne, phényle éventuellement mono ou poly substitué (par halogène, alcoyle ou alcoyloxy (1 à 4 atomes de carbone), trifluorométhyle) ou benzothiényne, naphtyle ou indolyne pouvant porter un groupe alcoyle (1 à 3 atomes de carbone) sur l'atome d'azote,
- 20 R' est un atome d'hydrogène,
 R est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone), et
 m est un nombre entier égal à 2 ou 3, p égale 1 et q égale 0, ou bien
- 3) Y est un groupe $>N-Ar'$ ou $>N-CH_2-Ar'$ pour lequel Ar' est défini 25 comme ci-dessus en 2), ou bien
- un groupe $>CX-(CH_2)_x-Ar'$ tel que défini ci-dessus, X étant OH, alcoyloxy, acyloxy ou carbalcoyloxy (1 à 4 atomes de carbone), carboxy, cyano, amino éventuellement mono ou di substitué (par alcoyle, hydroxyalcoyle ou acyle (1 à 4 atomes de carbone)), pyrrolidino, pipéridino, ou morpholino, -SH ou alcoylthio dont la partie alcoyle 30 contient 1 à 4 atomes de carbone et x est 0 ou 1, ou bien
- un groupe $=C-(CH_2)_x-Ar'$ dans lequel Ar' est défini comme ci-dessus, Ar est défini comme ci-dessus en 2) à l'exception de représenter un radical indolyne substitué,

- R et R' forment ensemble une chaîne $-(CH_2)_n-\overset{Q}{\overset{||}{C}}-$ dans laquelle Q est un atome d'oxygène ou 2 atomes d'hydrogène,
 T est $-CO-$ ou $-CH_2-$ et
 Z est phényle ou naphthyle éventuellement mono ou polysubstitués par
- 5 halogène, trifluorométhyle, OH ou alcoyle (1 à 4 carbones), ou par alcoyloxy (1 à 4 carbones) lorsque Z est phényle, pyridyle, thiényl, indolyle, quinoléyl, benzothiényl ou imidazolyle, ou un groupe aromatique ou hétéroaromatique non substitué, mono ou polysubstitué, ou lorsque T est CO, $-(CH_2)_q-Z$ peut être benzyle dont le radical
- 10 méthyle est substitué par OH, alcoyle ou alcoyloxy (1 à 4 carbones), ou substitué sur le cycle par halogène, trifluorométhyle, OH, alcoyle ou alcoyloxy (1 à 4 carbones), et
- m est un nombre entier égal à 2 ou 3, p égale 1 ou 2, n égale 0 à 3 et q égale 0 à 3, étant entendu que si $p=2$: $n=1$ et Q représente $2H$;
- 15 ou bien
- 4) Y est un groupe $Ar'-X-$ pour lequel Ar' représente thiényl, phényle éventuellement mono ou poly substitué (par halogène, alcoyle ou alcoyloxy (1 à 3 carbones), trifluorométhyle, hydroxy ou méthylène-dioxy) pyridyle ou imidazolyle éventuellement substitué par un radical
- 20 alcoyle, et X est un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical sulfonyle, sulfinyle, $-NH-$, $>N-CO-Alk$, $>N-Alk$, $>N-Alk-NX_1X_2$ pour lesquels Alk est alcoyle ou alcoylène (1 à 3 carbones) et X_1 et X_2 sont H, alcoyle (1 à 3 carbones) ou forment avec l'atome d'azote un cycle pipéridine, pyrrolidine ou morpholine,
- 25 R' est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle (1 à 4 carbones) ou un radical aminoalcoyle dont la partie alcoyle en chaîne droite contient 2 ou 3 atomes de carbone et le groupe amino peut être dialcoylamino dont les parties alcoyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, ou benzyl-4 pipéridino,
- 30 Ar, R et T sont définis comme en 1),
 Z est défini comme précédemment 1) ou représente α -hydroxybenzyle ou α -alcoylbenzyle dont la partie alcoyle contient 1 à 3 atomes de carbone, et
 m, p et q sont définis comme précédemment en 2), ou bien

5) Y est un groupe $>CX-(CH_2)_x-Ar'$ pour lequel Ar' est thiénylène, phénylène éventuellement mono ou poly substitué (par halogène, alcoyle ou alcoyloxy (1 à 4 carbones), trifluorométhyle, hydroxy) ou pyridyle, x est 0 ou 1, et X est $-NH-CO-$ alcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 carbones,
 m est 2 ou 3, p est 1 et q égale 0
 Ar , T et Z sont définis comme en 2),
 R' est H et R est H ou alcoyle;

et parmi ces produits un antagoniste spécifique des récepteurs NK2 est décrit plus particulièrement par X. Emonds-Alt et Coll., Life Science, 50, PL 100 à PL 106 (1992).

A titre d'exemple des antagonistes des récepteurs NK2 de la classe des polypeptides α -substitués peuvent être des produits de formule générale :



15

dans laquelle

R_1 est un atome d'hydrogène ou un groupe N-terminal constitué de 0 à 4 amino-acides,

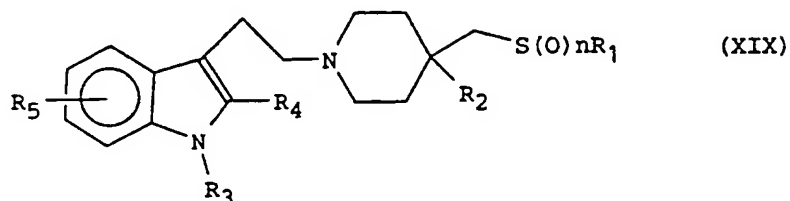
R_2 est une chaîne latérale d'acide-amino excepté la glycine,

20 R_3 est un groupe C-terminal constitué de 0 à 4 amino-acides, un radical OH ou OR dans laquelle R est un radical alcoyle droit ou ramifié ou cycloalcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone,

R_4 est une chaîne latérale d'acide-amino excepté la glycine, ou un radical $-CH=CH_2$, $-CH=CH$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH$, $-CH_2-Ar$, $-CH_2-OR$,
 25 $-CH_2-OAr$, $-(CH_2)_nCO_2R$ ou $-CH_2-NR_5R_6$, n étant un entier de 0 à 3, R étant H ou un radical alcoyle inférieur et Ar étant un carbocycle ou un hétérocycle aromatique ou hydroaromatique mono ou polycyclique non substitué ou substitué,

étant entendu que R_1 et R_3 ne peuvent pas comprendre plus de 4
 30 résidus d'acides-amino en tout.

A titre d'exemple des antagonistes des récepteurs NK2 de la classe des dérivés de pipéridine peuvent être des produits de formule générale :



5

dans laquelle R_1 est phényle éventuellement substitué par 1 ou 2 alcoyle, alcoyloxy, CF_3 , ou halogène,

R_2 est H, OH ou alcoyle,

R_3 est H ou alcoyle,

10 R_4 est H, alcoyle ou alcoyloxy, et

R_5 est H, alcoyle, CF_3 , CN ou halogène et n est 0 à 2, les radicaux alcoyle ayant 1 à 4 carbones;

et parmi ces produits plus spécialement le 1-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-4-[(phénylsulfinyl)méthyl]-4-pipéridinol.

15 D'un intérêt particulier sont les dérivés de perhydroisoindole de formule générale (I) pour lesquels le symbole R_1 représente un radical phényle éventuellement substitué par un radical hydroxy, alcoyloxy, ou dialcoylamino, ou un radical hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé contenant 5 à 9 atomes de carbone et

20 un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, le symbole R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, le symbole R_3 représente un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyloxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone ou par un atome de fluor, ou disubstitué par des

25 radicaux trifluorométhyle, les symboles R_5 et R'_5 sont identiques ou différents et représentent l'un un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou alcoyle et l'autre un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, le symbole R_4 représente un radical hydroxy et, le symbole R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxy ou

30 hydroxyalcoyle, et les symboles R représentent l'un un atome

d'hydrogène, un radical alcoyle, un radical hydroxy ou hydroxyalcoyle et l'autre un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou phényle.

Et parmi ces produits plus spécialement actifs sont les dérivés de perhydroisoindole suivants :

- 5 - diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolediol-4,5
 - (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 méthyl-5 perhydroisoindolol-4
 - [(hydroxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4
 - 10 méthyl-6 perhydroisoindolol-4
 - (hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 méthyl-7 perhydroisoindolol-4
 - (hydroxyméthyl)-7 (indolyl-3 acétyl)-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4
- 15 Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Dans les exemples qui suivent, il est entendu que, sauf mention spéciale, les spectres de RMN du proton ont été faits à 250 MHz dans le diméthylsulfoxyde ; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

20 Exemple 1

- A une solution de 1,54 g de (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) dans 150 cm³ de dichlorométhane on ajoute 1,0 cm³ de triéthylamine. Le mélange réactionnel est refroidi à 5°C et 1,08 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S), 0,10 g
- 25 d'hydroxy-1 benzotriazole monohydraté et 1,26 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide sont additionnés. Le mélange réactionnel est maintenu 1 heure à 5°C et 16 heures à 20°C puis lavé 2 fois avec 100 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu

est chromatographié sur une colonne de gel de silice (0,060-0,200 mm, diamètre de 4 cm, hauteur de 70 cm) en éluant sous une pression de 0,7 bar par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane [en volumes: 20/80 (2 dm³) puis 30/70 (2 dm³) puis 40/60 (2 dm³) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 57 à 72 sont concentrées et l'on obtient après séchage à 40°C sous 15 Pa, 0,90 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aR*,4R*,6S*,7aS*) sous forme d'un solide blanc.

10 Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO d₆ + quelques gouttes de CD₃COOD, à une température de 383°K, δ en ppm et J en Hz): 0,9 (d, J = 6,5Hz, 3H); 1,25 (d large, J = 7Hz, 3H); 2,8 (t, J = 8Hz, 1H); 3,6 (s large, 3H); 3,8 (s large, 3H); 4,1 (s large, 1H); 6,9-7,6 (m, 8H).

15 Spectre IR (KBr, cm⁻¹): 3410, 3070, 3000-2850, 2835, 1635, 1600, 1585, 1495, 1450, 1240, 1060, 1030, 755.

L'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S) peut être préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP 429 366.

Le (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-
20 (3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être obtenu de la manière suivante :

A 3,5 g de benzyl-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sont additionnés à 20°C sous atmosphère d'azote 1,2 g de palladium sur charbon à 10% et 75 cm³ d'éthanol. Après chauffage à 50°C et bullage d'hydrogène pendant deux heures, le
25 mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et purgé à l'aide d'un courant d'azote, filtré et concentré sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,1g de (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous la forme d'un solide blanc. PF= 164°C.

30 Spectre de RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm et J en Hz): 0,60 (d, J = 6,5Hz, 3H); 1,8 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,6 (t, J = 9Hz, 1H);

2,8 (t, $J = 9,5\text{Hz}$, 1H); 3,5 (s, 3H); 6,60 (m, 2H); 6,88 (t large, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 7,5 (d large, $J = 8\text{Hz}$, 1H)

Le benzyl-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4- (3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être obtenu de la manière suivante :

- 5 135 cm³ d'une solution 1,6 M de n.butyllithium dans l'hexane sont additionnés à 31,3 cm³ d'anisole dilué dans 400 cm³ de t.butylméthyléther et 33 cm³ de tétraméthyléthylènediamine en maintenant une température inférieure à 30°C. Après une heure à 20°C, le mélange réactionnel est refroidi à -72°C et 24 g de benzyl-2 méthyl-6
10 perhydroisoindolone-4- (3aRS,6SR,7aSR) dissous dans 200 cm³ de tétrahydrofurane sont additionnés à cette température en trente minutes. Après trente minutes d'agitation, 200 cm³ d'une solution aqueuse à 26% de chlorure d'ammonium sont versés en trente minutes et le mélange réactionnel est réchauffé jusqu'à température ambiante et
15 décanté. La phase organique est lavée à l'eau (3 fois 150 cm³) puis avec une solution saturée de chlorure de sodium (150 cm³), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (0,060-0,200 mm, diamètre de 6 cm, hauteur de 55 cm) en éluant
20 sous une pression de 0,7 bar par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane [en volumes, 30/70 (3 dm³) puis 50/50 (2 dm³) et 100/0 (3 dm³)] et en recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions 9 à 26 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) et cristallisées dans l'éther isopropylique. On obtient
25 20,5 g de benzyl-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4- (3aRS,4RS,6SR, 7aSR) sous forme de cristaux blanc, PF = 120°C.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm et J en Hz): 0,9 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H); 2,15 (m, 1H); 3,58 et 3,80 (AB, $J = 13\text{Hz}$, 2H); 3,85 (s, 3H); 6,85 (dd, $J = 7,5$ et 1,5 Hz, 1H); 7,0 (ddd, $J = 7,5$ et
30 1,5Hz, 1H); 7,3 (m, 5H); 8,0 (dd, $J = 7,5$ et 2Hz, 1H)

Spectre IR (KBr, cm⁻¹): 3350-3150, 3100-3000, 3000-2850, 2835, 2815, 2735, 1595, 1580, 1495, 1485, 1450, 1235, 1035.

La benzyl-2 méthyl-6 perhydroisoindolone-4-(3aRS,6SR,7aSR) peut être obtenue de la manière suivante :

A une solution de 15,9 g de méthyl-5 cyclohexèn-2-one et de 50 cm³ de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine dans 200 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 10 gouttes d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel atteint le reflux après quinze minutes, puis revient lentement (2 heures) à 20°C. 10 g de carbonate de potassium sont additionnés au mélange qui est agité pendant 30 minutes, filtré et concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (0,060-0,200 mm, diamètre de 6 cm, hauteur de 50 cm) en éluant sous une pression de 0,7 bar par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane [en volumes, 40/60 (4 dm³) puis 60/40 (4 dm³) et 100/0 (2 dm³)] et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 9 à 42 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) et on obtient 24 g de benzyl-2 méthyl-6 perhydroisoindolone-4-(3aRS,6SR,7aSR) sous forme d'une huile.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm et J en Hz): 1,0 (d, J = 6,5Hz, 3H); 1,55 (ddd, J = 14, 11 et 6Hz, 1H); 1,75 (ddd, J = 14, 6 et 3Hz, 1H); 2,1 (m, 1H); 3,6 (s, 2H); 7,3 (bm, 5H)

La N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine peut être préparée selon la méthode de Y.Terao et coll., Chem. Pharm. Bull., 33, 2762 (1985)

La méthyl-5 cyclohexèn-2-one peut être préparée selon la méthode décrite par P.L.Fuchs et A.K.Musser, J. Org. Chem., 47, 3121 (1982).

Exemple 2

De façon identique à l'exemple 1, on utilise 0,78 g de (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolone-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) et 0,52 g d'acide (méthoxy-2 phényl) acétique. Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (0,060-0,200 mm, diamètre de 3,5 cm, hauteur de 40 cm) en éluant sous une pression de 0,7 bar par un

mélange de dichlorométhane et de méthanol [94/6 en volumes] et en recueillant des fractions de 45 cm³ les fractions 8 à 15 sont concentrées et l'on obtient après séchage à 40°C sous 15 Pa 1,0 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl) acétyl]-2 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous forme d'un solide blanc, PF=186°C.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO d₆ + quelques gouttes de CD₃COOD, à une température de 383°K, δ en ppm et J en Hz): 0,9 (d, J = 6,5Hz, 3H); 2,2 (m, 1H); 2,6 (m large, 1H); 2,9 (t, J = 7Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,90 (m, 4H); 7,2 (m, 3H); 7,6 (dd, J = 8 et 1,5Hz, 1H).

Spectre IR (KBr, cm⁻¹): 3410, 3100-3000, 3000-2850, 2845, 2800-2300, 1635, 1595, 1495, 1460, 1235, 1115, 1025, 760.

Exemple 3

15 A une solution de 0,78 g de (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) dans 80 cm³ de dichlorométhane on ajoute 0,5 cm³ de triéthylamine. Le mélange réactionnel est refroidi à 5°C et 0,54 g d'acide (diméthylamino-2 phényl) acétique, 0,05 g d'hydroxy-1 benzotriazole monohydraté et 0,63 g de chlorhydrate de
20 (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide sont additionnés. Le mélange réactionnel est maintenu 1 heure à 5°C et 16 heures à 20°C puis lavé 2 fois avec 100 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (0,060-0,200 mm,
25 diamètre de 4 cm, hauteur de 50 cm) en éluant sous une pression de 0,7 bar par un mélange de dichlorométhane et de méthanol [97,5/2,5 en volumes] et en recueillant des fractions de 65 cm³. Les fractions 17 à 23 sont concentrées et l'on obtient après séchage à 40°C sous 15 Pa 0,90 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(diméthylamino-2 phényl) acétyl]-2
30 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous forme d'une poudre blanche qui est dissoute dans 50 cm³ de dioxanne. On ajoute 3 cm³ d'une solution 5M d'acide chlorhydrique dans le dioxanne, après 1 heure à température ambiante la solution est concentrée sous

pression réduite (2,7 kPa), triturée dans l'éther isopropylique, filtrée et séchée à 40°C sous 15 Pa. On obtient 1,0 g de chlorhydrate de (méthoxy-2 phényl)-4 [(diméthylamino-2 phényl) acétyl]-2 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR).

- 5 Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO d_6 + quelques gouttes de CD_3COOD , à une température de 413°K, δ en ppm et J en Hz): 0,95 (d, J = 7,5Hz, 3H); 1,40 (ddd, J = 17,5, 13,5 et 7,5, 1H); 1,7 (m, 1H); 1,85 (d, J = 17,5Hz, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,2 (m, 1H); 2,6 (m, 1H); 3,1 (s, 6H); 3,6 (s, 2H); 3,87 (s, 3H); 6,9-7,7 (m, 8H)
- 10 Spectre IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 3100-3000, 3000-2850, 2845, 2800-2300, 1635, 1595, 1495, 1460, 1235, 1115, 1025, 760.

L'acide diméthylamino-2 phényl acétique peut être préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP 429 366.

Exemple 4

- 15 De façon identique à l'exemple 1, on utilise 0,78 g de (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) et 0,52 g d'acide indole-3 acétique. Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (0,060-0,200 mm, diamètre de 3,5 cm, hauteur de 40 cm) en éluant sous une pression de 0,7 bar par un mélange de
- 20 dichlorométhane et de méthanol [94/6 en volumes] et en recueillant des fractions de 45 cm^3 , les fractions 10 à 16 sont concentrées à sec et l'on obtient après séchage à 40°C sous 15 Pa 1,0 g d'(indolyl-3 acétyl)-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous forme d'un solide blanc.
- 25 Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO d_6 + quelques gouttes de CD_3COOD , à une température de 383°K, δ en ppm et J en Hz): 0,9 (d, J = 6,5Hz, 3H); 2,2 (m, 1H); 2,6 (m, 1H); 2,88 (t, J = 7Hz, 1H); 3,65 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 6,9-7,6 (m, 9H).
- Spectre IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 3260, 3100-3000, 3000-2850, 2835, 1625,
- 30 1585, 1415, 1450, 1235, 1105, 1025, 755, 745.

Exemple 5

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 6 ci-après, à partir de 1 g de (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR) et de 0,87 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S), on obtient, après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 18 cm) 0,19 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aR*,4R*,7aS*), sous la forme d'une meringue blanche.

10 Spectre de RMN du proton (DMSO d₆) :

1,3 (d, J=7,5; 3H, CH₃) ; 2,9 (q large, J=6,5; 1H, H en 3a) ; 3,78 (bs, 3H, OCH₃) ; 3,85 (s, 3H, OCH₃) ; 4,17 (bq, J=7,5; CH-CH₃) ; 6,9 à 7,25 (m, 8H aromatiques).

Spectre IR (KBr - bandes caractéristiques en cm⁻¹) :

15 3425, 3070, 3000-2850, 2835, 1635, 1595, 1580, 1495, 1450, 1245, 1060, 1035, 755.

Le (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS, 4RS, 7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

Un mélange de 16 g de benzyl-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR) et de 200 cm³ d'éthanol anhydre est chauffé à 60°C sous agitation; on ajoute 2 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 20% puis le mélange réactionnel est hydrogéné, sous agitation, à une température de 60°C et sous pression atmosphérique. Après 6 heures de réaction le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,72 g de (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR) sous la forme d'une meringue crème.

Le benzyl-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 55,63 g de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium dans 250 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, sous agitation, une solution de 20,16 g de benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aSR) dans 250 cm³ de tétrahydrofurane.

5 Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures, traité par 300 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, repris par 200 cm³ d'oxyde d'éthyle et lavé par 300 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium,

10 filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 8,8 cm, hauteur 41 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en

15 recueillant des fractions de 1000 cm³. Les fractions 4 à 27 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,5 kPa). On obtient 24,96 g de benzyl-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolone-4-(3aRS,4RS,7aSR) sous la forme de cristaux blancs fondant à 106°C.

La benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aSR) peut être préparée de

20 la manière suivante :

A une solution de 20 g de cyclohexène-2-one et de 69 cm³ de N-butoxy-méthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine dans 250 cm³ de dichlorométhane, on ajoute, à une température de 10°C, 5 gouttes d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité à cette température

25 pendant 3 heures, puis on ajoute du carbonate de potassium, filtre la solution sur verre fritté et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 8,8 cm, hauteur 38 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclo-

30 hexane et d'acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 1000 cm³. Les fractions 4 à 26 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 28,23 g de benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aSR) sous forme d'une huile jaune.

La N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine peut être préparée selon la méthode de Y. TARAO et coll., Chem. Pharm. Bull., 33, 2762, (1985).

Exemple 6

- 5 A une solution de 1,5 g de (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-
(3aRS,4RS,7aSR) et de 1,27 g d'acide indolyl-3 acétique dans 40 cm³
de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 0,08 g d'hydroxy-1-
benzotriazole et 1,4 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1
éthyl-3 carbodiimide. On agite 18 heures à température ambiante puis
10 on lave la phase organique par 2 fois 80 cm³ d'eau, puis par 80 cm³
d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on sèche sur
sulfate de magnésium et concentre à sec sous pression réduite
(2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice
(granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant
15 sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et
d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions
de 40 cm³. Les fractions 24 à 48 sont réunies puis concentrées à sec
sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,21 g de (méthoxy-2
phényl)-4 (indolyl-3 acétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR)
20 sous la forme d'une meringue blanc cassé.

Spectre de RMN du proton (DMSO d₆) :

2,9 (vb, 1H, H_{3a}) ; 3,6 (bs, 2H, CH₂CO) ; 3,8 (s, 3H, OCH₃) ; 6,9 à
7,5 (m, 9H aromatiques).

Spectre IR. (KBr - bandes caractéristiques en cm⁻¹) :

- 25 3540, 3470, 3000-2850, 2835, 1635, 1580, 1490, 1450, 1235, 1060,
1035.

Exemple 7

- En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 8 ci-après, à partir
de 0,72 g de (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-
30 (3aRS,4RS,5RS,7aSR) et de 0,54 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2

propionique-(S), on obtient après purification sur colonne d'alumine (granulométrie 50-150 μm , hauteur = 30 cm, diamètre = 4 cm) en éluant par de l'acétate d'éthyle puis par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99/1 en volumes), 0,17 g de (méthoxy-2 phényl)-4
5 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR*,4R*,5R*,7aS*), fondant à 107-109°C.

Le (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

Un mélange de 1,5 g de benzyl-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5 (3aRS, 4RS, 5RS, 7aSR) et de 120 cm^3 d'éthanol anhydre est
10 chauffé à 60°C sous agitation; on ajoute 0,49 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 20% puis le mélange réactionnel est hydrogéné, sous agitation, à une température de 60°C et sous pression atmosphérique. Après 2 heures de réaction, le volume théorique d'hydrogène a
15 été absorbé ; le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 50 cm^3 d'oxyde d'isopropyle. On obtient 1,02 g de (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aSR) fondant à 168°C.

Le benzyl-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 27,6 g de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium dans 60 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, sous agitation, une solution de 4,7 g d'acétoxy-5
25 benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aSR) dans 90 cm^3 de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures, traité par 200 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, repris par 200 cm^3 d'oxyde d'éthyle et 100 g de glace. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite
30 (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 80 cm^3 d'éther de pétrole puis chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 1 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de dichlorométhane et de

méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 14 à 21 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,5 kPa). On obtient 1,55 g de benzyl-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aSR) fondant à 5 140°C.

L'acétoxy-5 benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aSR) peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 7,5 g d'acétoxy-6 cyclohexènone-2 et de 16,83 cm³ de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine dans 150 cm³ de dichlorométhane, on ajoute, à une température de 10°C, 12 gouttes 10 d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante 7 heures puis on ajoute 2 g de carbonate de potassium, filtre la solution sur verre fritté et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne 15 de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 6 cm, hauteur 35 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 25 à 39 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On 20 obtient 6,25 g d'acétoxy-5 benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aSR) sous forme d'une huile jaune.

La N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine peut être préparée selon la méthode de Y. TARAO et coll., Chem. Pharm. Bull., 33, 2762, (1985).

25 L'acétoxy-6 cyclohexènone peut être préparée selon la méthode décrite par G.M. Rubottom and coll., J. Org. Chem., 1978, 43, 1599.

Exemple 8

A une solution de 0,25 g de (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aSR) et de 0,18 g d'acide indolyl-3 30 acétique dans 35 cm³ de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 5 mg d'hydroxy-1-benzotriazole, 0,22 g de chlorhydrate de

(diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide et 0,33 cm³ de diisopropyléthylamine. On agite 15 heures à température ambiante, ajoute 40 cm³ de dichlorométhane, lave la phase organique par 3 fois 60 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de magnésium et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue crème obtenue est chromatographiée sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 1 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (93/7 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 7 à 10 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,35 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(indolyl-3)-acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5 (3aRS,4RS,5RS,7aSR) fondant à 166°C.

Exemple 9

15 A une suspension de 2,61 g de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium dans 10 cm³ de tétrahydrofurane refroidie à 15°C, on ajoute goutte à goutte sous agitation, une solution de 1,3 g de diméthyl-7,7 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, puis 2 g de chlorure de cérium anhydre.

20 Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures, traité par 80 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium,

25 filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3,6 cm, hauteur 22 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en

30 recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 47 à 54 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,5 kPa). Le résidu est cristallisé dans 1 cm³ d'acétonitrile. On obtient 0,177 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2

perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 187°C.

La diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-acétyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) peut être préparée de la façon suivante :

- 5 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 6, à partir de 2,17 g de chlorhydrate de diméthyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) et de 2,12 g d'acide méthoxy-2 phénylacétique et en ajoutant 1,37 g de diisopropyléthylamine, on obtient, après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre
- 10 3,6 cm, hauteur 20 cm), 0,9 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-acétyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS), sous la forme de cristaux blancs fondant à 128°C.

Le chlorhydrate de diméthyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) peut être préparé de la façon suivante :

- 15 Un mélange de 2,31 g de benzyl-2 diméthyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) et de 9,96 cm³ d'acide chlorhydrique 1N dans 25 cm³ d'éthanol anhydre est chauffé à 60°C sous agitation; on ajoute 0,11 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 20% puis le mélange réactionnel est hydrogéné, sous agitation, à une température de 60°C
- 20 et sous pression atmosphérique. Après 6 heures de réaction le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,17 g de chlorhydrate de diméthyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) sous la forme d'une huile rose contenant de l'éthanol.
- 25 La benzyl-2 diméthyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) peut être préparée de la manière suivante :

- A une solution de 5 g de diméthyl-4,4 cyclohexène-2-one et de 12,4 cm³ de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine dans 100 cm³ de dichlorométhane, on ajoute, à une température de 10°C,
- 30 5 gouttes d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 3 heures, puis on ajoute du carbonate de

potassium, filtre la solution sur verre fritté et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,2 cm, hauteur 25 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 39 à 63 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,64 g de benzyl-2 diméthyl-7,7 perhydroisindolone-4-(3aRS,7aRS) sous forme d'une huile jaune.

10 Exemple 10

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 9, à partir de 0,78 g de diméthyl-7,7 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisindolone-4 (mélange des diastéréoisomères (3aR,7aR) et (3aS,7aS)), et de 1,5 g de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium, on obtient, après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 21 cm), 0,27 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisindolone-4-(3aR*,4R*,7aR*), sous la forme d'une meringue blanche.

20 Spectre de RMN du proton (DMSO d₆) :

1,1-1,15-1 et 0,9 (4s, 4 CH₃) ; 1,25 et 1,17 (2d, J=7, 2 CH₃-CH) ; 3,85-3,8-3,78 et 3,6 (4s, 4 OCH₃) ; 6,7 à 7,6 (m, 8H, aromatiques).

Spectre IR (KBr - bandes caractéristiques en cm⁻¹) :

3400, 3100-3000, 3000-2850, 2835, 1630, 1600, 1585, 1495, 1245, 1065,
25 1035, 755.

La diméthyl-7,7 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisindolone-4-(mélange des diastéréoisomères (3aR,7aR) et (3aS,7aS)) peut être obtenue de la façon suivante :

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 6 à partir de 1 g de
30 chlorhydrate de diméthyl-7,7 perhydroisindolone-4-(3aRS,7aRS) et de

1,06 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S), on obtient, après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 20,5 cm), 0,96 g de diméthyl-7,7 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolone-4-(mélange des diastéréoisomères (3aR,7aR) et (3aS,7aS)), sous la forme d'une
5 huile incolore.

Exemple 11

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 6, à partir de 0,6 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-
10 (3aRS,4RS,7aRS) et de 0,41 g d'acide diméthylamino-2 phénylacétique, on obtient, après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 17 cm), 0,4 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(diméthylamino-2 phényl)-acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) sous la forme d'une
15 meringue blanche.

Spectre de RMN du proton (DMSO d_6) :

1 (s, 3H, CH_3) ; 1,2 (s, 3H, CH_3) ; 2,6 (ms, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 3 (dd, $J=6,5$ et 6, 1H, H_{7a} ou H_{3a}) ; 3,1 (ms, 1H) ; 3,4 (d, $J=11$, 1H) ; 3,5 (mt, 4H) ; 3,85 (s, 3H, OCH_3) ; 6,9 à 7,5 (m, 8H aromatiques).

20 Spectre IR (KBr - bandes caractéristiques en cm^{-1}) :

3580, 3000-2850, 2835, 2790, 1630, 1595, 1580, 1495, 1455, 1240, 1065, 1035.

Le chlorhydrate de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) peut être préparé de la façon suivante :

25 A une solution de 1,49 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 t.butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) dans 21 cm^3 de dioxane on ajoute 35 cm^3 d'une solution 7,4 N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante, puis concentré à sec sous pression réduite
30 (2,7 kPa). On obtient 1,47 g de chlorhydrate de diméthyl-7,7

(méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) sous la forme d'une meringue blanche.

Le diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 t.butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) peut être préparé de la façon suivante :

- 5 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 9, à partir de 4,4 g de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium et de 1,86 g de diméthyl-7,7 t.butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) on obtient 2,6 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 t.butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,7aRS) sous la forme de cristaux blancs
- 10 fondant à 178°C.

La diméthyl-7,7 t.butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) peut être préparée de la façon suivante :

- A une solution de 3 g de chlorhydrate de diméthyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) et de 1,49 g de triéthylamine dans 80 cm³ de
- 15 dichlorométhane sec, on ajoute 3,56 g de dicarbonate de ditert-butyle, puis 0,18 g de diméthylamino-4 pyridine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis lavé 2 fois par 100 cm³ d'une solution aqueuse d'acide citrique, puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, puis
- 20 par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 15 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar
- 25 d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75/25) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 4 à 9 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,07 g de diméthyl-7,7 t.butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 130°C.

Exemple 12

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 6, à partir de 0,6 g de chlorhydrate de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) et de 0,4 g d'acide indolyl-3 acétique, on obtient, après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 2,4 cm, hauteur 15 cm), 0,17 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(indolyl-3)-acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN du proton (DMSO-d₆) :

10 1 (s, 3H, CH₃) ; 1,2 (s, 3H, CH₃) ; 2,65 (ddd, J=15-14 et 4,5, 1H, H₅) ; 3 (dd large, J=6,5 et 6, H_{7a} ou H_{3a}) ; 3,65 (s large, 2H, CH₂CO) ; 3,9 (s, 3H, OCH₃) ; 6,9 à 7,6 (m, 9H aromatiques).

Spectre IR (KBr - bandes caractéristiques en cm⁻¹) :

3580, 3475, 3000-2850, 2835, 1630, 1595, 1580, 1485, 1450, 1240,
15 1065, 1035.

Exemple 13

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 8, à partir de 1,24 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) et de 0,85 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S), on obtient après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, hauteur 20 cm, diamètre 3 cm), 0,46 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR*,4R*,5R*,7aS*), fondant à 194°C.

25 Le diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

Un mélange de 2,7 g de benzyl-2 diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) et de 75 cm³ d'éthanol anhydre est chauffé à 60°C sous agitation ; on ajoute 0,8 g

d'hydroxyde de palladium sur charbon à 20 % puis le mélange réactionnel est hydrogéné, sous agitation, à une température de 60°C et sous pression atmosphérique. Après 1 heure de réaction, le volume théorique d'hydrogène a été absorbé ; le mélange réactionnel est
5 filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 15 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 1,74 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 208°C.

Le benzyl-2 diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-
10 4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 33,8 g de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium dans 75 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, sous agitation, une solution de 6,6 g d'acétoxy-5 benzyl-2 diméthyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) dans
15 75 cm³ de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures, traité par 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, repris par 200 cm³ d'oxyde d'éthyle et 100 g de glace. La phase organique est extraite par 3 fois 100 cm³ d'oxyde d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium, fil-
20 trée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 500 cm³ d'éther de pétrole. On obtient 2,8 g de benzyl-2 diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 190°C.

L'acétoxy-5 benzyl-2 diméthyl-7,7 perhydroisoindolone-4-
25 (3aRS,5RS,7aRS) peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 23,2 g d'acétoxy-6 diméthyl-4,4 cyclohexènone-2 et de 0,8 cm³ d'acide trifluoroacétique dans 770 cm³ de dichlorométhane, on ajoute, à température ambiante, 43 cm³ de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine. Le mélange réactionnel est agité à tem-
30 pérature ambiante 15 heures puis on ajoute 5 g de carbonate de potassium, filtre la solution sur verre fritté et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 8 cm, hauteur

53 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (20-80 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 18 à 27 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,6 g d'acétoxy-5 benzyl-2 diméthyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) sous forme d'une huile jaune.

La N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine peut être préparée selon la méthode de Y. TARA0 et coll., Chem. Pharm. Bull., 33, 2762, (1985).

- 10 L'acétoxy-6 diméthyl-4,4 cyclohexènone peut être préparée selon la méthode décrite par D.S. WATT et coll., Tetrahedron Lett., 1984, 25, 5839.

Exemple 14

- A une solution de 0,44 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aRS) et de 0,29 g d'acide indolyl-3 acétique dans 40 cm³ de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 5 mg d'hydroxy-1-benzotriazole, 0,35 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide et 0,42 cm³ de diisopropyléthylamine. On agite 15 heures à température ambiante, ajoute 100 cm³ de dichlorométhane, lave la phase organique par 50 cm³ d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et par 60 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue crème obtenue est chromatographiée sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 1 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 5 à 7 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) ; le solide obtenu est recristallisé dans 5 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 0,48 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(indolyl-3)-acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5 (3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 160-165°C.

Exemple 15

A une suspension de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium préparée à partir de 0,576 g de magnésium et de 4,5 g de bromo-2 anisole dans 25 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte sous agitation
5 à 30°C, une solution de 1,6 g de méthyl-7 phényl-7 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) dans 40 cm³ de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures, traité par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle
10 et lavé par 100 cm³ d'eau puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne
15 de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 16 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 8 à 16 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,5 kPa). Le résidu est cristallisé dans 4 cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient
20 0,6 g de méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,4RS,7SR,7aRS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 234°C.

La méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-acétyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) peut être préparée de la façon suivante :

25 A une solution de 1,66 g d'acide méthoxy-2 phénylacétique dans 40 cm³ de dichlorométhane on ajoute à 4°C, 1,62 g de N,N' carbonyldiimidazole. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante on additionne goutte à goutte une solution contenant 1,85 g de chlorhydrate
de méthyl-7 phényl-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) et 0,7 g
30 de triéthylamine dans 30 cm³ de dichlorométhane. Après 2 heures d'agitation le mélange réactionnel est lavé deux fois avec 50 cm³ d'eau puis avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de

magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 15 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 16 à 60 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,5 kPa). Le résidu est cristallisé dans 30 cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient 1,3 g de méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-acétyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 160°C.

Le chlorhydrate de méthyl-7 phényl-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) peut être préparé de la façon suivante :

On dissout 4,27 g de méthyl-7 phényl-7 vinyloxy-carbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) dans 100 cm³ de tétrahydrofurane saturé en acide chlorhydrique. Après une heure d'agitation à température ambiante la solution est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 100 cm³ d'éthanol absolu et chauffé une heure à 60°C. Après évaporation du solvant sous pression réduite (2,7 kPa) on obtient 3,71 g de chlorhydrate de méthyl-7 phényl-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) sous la forme d'une huile jaune.

La méthyl-7 phényl-7 vinyloxy-carbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 9 g de benzyl-2 méthyl-7 phényl-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) dans 100 cm³ de dichloro-1,2 éthane, on ajoute, à température ambiante, 2,84 cm³ de chloroformiate de vinyle et chauffe 2 heures à reflux. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 23 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 17 à 34 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite

(2,7 kPa). On obtient 4,27 g de méthyl-7 phényl-7 vinyloxy-carbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) sous la forme d'une huile jaune.

La benzyl-2 méthyl-7 phényl-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS)
5 peut être préparée de la façon suivante :

A une solution de 14,5 g de méthyl-4 phényl-4 cyclohexène-2-one et de
24,45 cm³ de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine dans
65 cm³ de dichlorométhane, on ajoute, à une température de 25°C,
3 gouttes d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité
10 à cette température pendant 30 minutes puis chauffé à reflux pendant
2 heures. Après refroidissement on ajoute 10 g de carbonate de
potassium, agite 15 minutes puis filtre la solution sur verre fritté
et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est
chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-
15 0,06 mm, diamètre 5 cm, hauteur 39 cm), en éluant sous une pression
de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate
d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de
100 cm³. Les fractions 8 à 30 sont réunies et concentrées à sec sous
pression réduite (2,7 kPa). On obtient 9 g de benzyl-2 méthyl-7
20 phényl-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) sous forme d'une huile
jaune.

La N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine peut être
préparée selon la méthode de Y. Terao et coll., Chem. Pharm. Bull.,
33, 2762 (1985).

25 La méthyl-4 phényl-4 cyclohexène-2-one peut être préparée selon la
méthode de H.E. Zimmerman et G. Jones, J. Amer. Chem. Soc., 92(9),
2753, (1970).

Exemple 16

A une solution de 0,52 g d'acide méthoxy-2 phénylacétique acétique
30 dans 20 cm³ de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 0,5 g de
N-N'-carbonyldiimidazole, on agite 45 minutes à 0°C, puis on ajoute

0,74 g de (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-5 perhydroisoindolol-4-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aSR). On agite 18 heures à température ambiante puis on lave la phase organique par 2 fois 40 cm³ d'eau, puis par 40 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 15 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 10 à 20 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans de l'acétonitrile. On obtient 0,5 g de (méthoxy-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phénylacétyl)-2 méthyl-5 perhydroisoindolol-4-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aSR) sous la forme de cristaux blancs fondant à 198°C.

Le (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-5 perhydroisoindolol-4-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1 g de benzyl-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-5 perhydroisoindolol-4-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aSR) dans 15 cm³ d'éthanol anhydre, on ajoute 2 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 20 % ; puis le mélange réactionnel est hydrogéné, sous agitation, à une température de 60°C et sous pression atmosphérique. Après 1 heure de réaction le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,74 g de (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-5 perhydroisoindolol-4-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aSR) sous la forme d'une meringue jaune.

Spectre IR (KBr - bandes caractéristiques en cm⁻¹) : 3425, 3075-3025-3000, 2955, 2880, 2835, 1595-1500-1485, 1460, 1375, 1235, 1025, 750.

Le benzyl-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-5 perhydroisoindolol-4-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 2,13 g de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium dans 15 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, sous agitation, une solution de 0,7 g de

benzyl-2 méthyl-5 perhydroisoindolone-4-(3aRS, 5RS, 7aSR) dans 15 cm³ de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures, traité par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, repris par de l'acétate d'éthyle et
5 lavé par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 15 cm), en éluant sous une
10 pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 10 à 20 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,5 kPa). On obtient 1 g de benzyl-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-5 perhydroisoindolone-4-(3aRS,4RS,5RS,7aSR) sous la
15 forme d'une huile jaune.

La benzyl-2 méthyl-5 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aSR) peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 1 g de méthyl-6 cyclohexène-2-one dans 15 cm³ de dichlorométhane, on ajoute, à température ambiante, 3 gouttes d'acide
20 trifluoroacétique, puis 3,6 cm³ de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine. Le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation pendant 3 heures. Après refroidissement, on ajoute du carbonate de potassium, filtre la solution sur verre fritté et concentre
25 sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 10 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite
30 (2,7 kPa). On obtient 0,7 g de benzyl-2 méthyl-5 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aSR) sous forme d'une huile incolore.

La méthyl-6 cyclohexène-2-one peut être préparée selon la méthode de J.TSUJI et coll., Tet.Lett., 24, 1797 (1993).

Exemple 17

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 16, à partir de 4,5 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2-propionique-(S) et de 5 g de (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-5 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,5RS, 5 7aSR), on obtient, après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,4 cm, hauteur 35 cm, en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 75 cm³) 0,84 g (fractions 32 à 40) de 10 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 méthyl-5 perhydroisoindolol-4-(3aR*,4R*,5R*,7aS*) (forme A) sous la forme d'une meringue blanche et 0,27 g (fractions 69 à 85) de (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 méthyl-5 perhydroisoindolol-4-(3aS*,4S*,5S*,7aR*) (forme B) sous la forme 15 d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton de la forme A (DMSO-d₆) + CH₃COOD T=393°K : 0,57 (d, 3H, CH₃) ; 1,3 (d, 3H, CH₃) ; 1,9-1,3 (m, 4H, 2 CH₂) ; 2,43 (m, 1H, CH) ; 2,52 (m, 1H, CH) ; 2,83 (m, 1H, CH) ; 3,6-3,1 (m, 4H, 2 CH₂) ; 3,75 (s, 3H, OCH₃) ; 3,82 (s, 3H, OCH₃) ; 4,14 (q, 1H, CH) ; 20 7,3-6,8 (m, 8H, aromatiques).

Spectre IR de la forme A (KBr-bandes caractéristiques en cm⁻¹) ; 3576, 3436, 3105-3068, 2959-2929-2875, 2836, 1636, 1598-1580-1491, 1457-1435, 1371, 1239, 1062, 1028, 755.

Spectre RMN du proton de la forme B (DMSO-d₆) + CH₃COOD T=393°K : 0,6 25 (d, 3H, CH₃) ; 1,31 (d, 3H, CH₃) ; 1,85-1,3 (m, 4H, 2 CH₂) ; 2,48 (m, 1H, CH) ; 2,5 (m, 1H, CH) ; 2,8 (t, 1H, CH) ; 3,55-2,9 (m, 4H, 2 CH₂) ; 3,75 (s, 3H, OCH₃) ; 3,85 (s, 3H, OCH₃) ; 4,18 (q, 1H, CH) ; 7,6-6,85 (m, 8H, aromatiques).

Spectre IR de la forme B (KBr-bandes caractéristiques en cm⁻¹) : 30 3425, 3106-3068, 2958-2930-2876, 2836, 1626, 1599-1580-1492, 1461-1436, 1378-1370, 1239, 1062, 1028, 755.

Exemple 18

A une solution de 3 g d'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) et de 1,8 g d'acide (méthoxy-2 phényl) acétique dans 60 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 2,3 g de
5 chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 30 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur
10 une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,20 mm, hauteur 40 cm) dans de l'acétate d'éthyle puis dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (95/5 en volumes). On obtient, après séchage sous pression réduite, un solide blanc qui, après recristallisation dans un mélange d'éther éthylique et d'acétonitrile, donne 2,1 g d'hydroxyméthyl-6 [(méthoxy-2)phényl]-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2
15 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), sous la forme de cristaux blancs. PF = 162°C.

Spectre de RMN du proton (DMSO d₆ + CH₃COOD, 250 MHz, T=403°K), δ (ppm): 1,42 et 1,85 (m et d, 2x1H, CH-CH₂-CH), 1,69 et 2,04 (d et t, 2x1H, C-CH₂-CH), 2,17 (m, 1H, CH-CH₂OH), 2,57 (m, 1H, CH₂-CH-CH),
20 2,85 (t, 1H, CH-CH-C), 3,17 et 3,40 (m et d, 2x1H, -N-CH₂-CH), 3,35 (d, 2H, O-CH₂-CH), 3,47 (s, 2H, CO-CH₂-Ph), 3,49 (m, 2H, N-CH₂-CH), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 6,80-7,55 (8H, aromatiques).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹) : 3430, 3075, 3000-2875, 2835, 1620, 1605, 1495, 1485, 1460, 1435, 1245,
25 1055, 1030, 750.

L'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être obtenu de la manière suivante :

Une suspension de 3,1 g de benzyl-2 hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) et de 0,5 g
30 d'hydroxyde de palladium à 20 % sur noir de carbone dans 75 cm³ d'éthanol, est hydrogénée à pression atmosphérique pendant 3 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est ensuite filtré, évaporé à sec sous

pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,0 g d'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN du proton (DMSO d_6 + CH_3COOD , 250 MHz), δ (ppm) : 1,41 et 1,90 (m et d, 2x1H, CH-CH₂-CH), 1,60 et 2,22 (d et t, 2x1H, C-CH₂-CH), 2,10 (m, 1H, CH-CH₂OH), 2,59 (m, 1H, CH₂-CH-CH), 2,95 (m, 1H, CH-CH-C), 2,95 (m, 2H, N-CH₂-CH), 3,20 et 3,32 (m, 2H, N-CH₂-CH), 3,30 (s, 2H, O-CH₂-CH), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 7,00 à 7,64 (m, 4H, aromatique).

10 Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) : 3420, 3075, 2920, 2880, 1595, 1575, 1485, 1460, 1235, 1055, 1030, 755.

Le benzyl-2 hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la façon suivante :

A une suspension de bromure de méthoxy-2 phényl magnésium (préparée à partir de 24,9 cm³ de bromo-2 anisole et de 4,86 g de magnésium) dans 200 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute une solution de 8,0 g d'acétoxyméthyl-6 benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,6SR,7aSR) dans 60 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à 20°C puis refroidi à +5°C et traité par 120 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Après filtration du mélange, la phase organique est lavée par de la saumure puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, hauteur 40 cm) dans un mélange de dichloro-1,2 éthane et de méthanol (95/5 en volumes). On obtient, après recristallisation dans l'éther éthylique, 3,2 g de benzyl-2 hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), sous la forme d'un solide blanc fondant à 110°C.

30 Spectre RMN du proton (CDCl₃ + CH_3COOD , 250 MHz, T=333°K), δ (ppm) : 1,40 et 1,85 (m et d, 2x1H, CH-CH₂-CH), 1,75 et 2,05 (t et d, 2x1H, C-CH₂-CH), 2,28 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂), 2,82 (m, 1H, CH₂-CH-CH), 3,03

(t, 1H, CH-CH-C), 3,11 et 3,50 (d, 2x1H, N-CH₂-CH), 3,38 et 3,52 (t, 2x1H, N-CH₂-CH), 3,50 (m, 2H, O-CH₂-CH), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 4,28 et 4,40 (d, 2x1H, N-CH₂Ph), 6,85-7,45 (m, 9H, aromatiques),

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹) : 3560,
5 3420, 3060, 3025, 3005, 2910, 2850, 2800, 1590, 1575, 1495, 1480,
1230, 1055, 1030, 755, 735, 700.

L'acétoxyméthyl-6 benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,6SR,7aSR) peut être préparée de la façon suivante :

A une solution de 6,5 g d'acétoxyméthyl-5 cyclohexène-2 one-1 [J. Am.
10 Chem. Soc., 110, 2919 (1988)] et de 14 g de N-butoxyméthyl
N-triméthylsilylméthyl benzylamine dans 60 cm³ de dichlorométhane
sec, on ajoute 2 gouttes d'acide trifluoroacétique. Le mélange
réactionnel atteignant le reflux est maintenu à la même température
pendant 30 minutes puis laissé à 20°C pendant une heure. Après ajout
15 de 1,0 g de carbonate de potassium, la suspension obtenue est
filtrée, le filtrat concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa).
Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur une colonne de gel
de silice (granulométrie 0,06-0,2 mm, hauteur 42 cm) dans un mélange
de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) puis dans
20 l'acétate d'éthyle. On obtient 8,2 g d'acétoxyméthyl-6 benzyl-2
perhydroisoindolone-4-(3aRS,6SR,7aSR), sous la forme d'une huile
jaunâtre.

Spectre RMN du proton (CDCl₃ + CH₃COOD, 250 MHz), δ (ppm) : 1,82 (m,
2H, CH-CH₂-CH), 2,03 (s, 3H, CH₃CO), 2,2 (m, 1H, CH), 2,27 et 2,42 (t
25 et dd: 2x1H, -COCH₂-), 2,40 et 3,60 (t, 2x1H, N-CH₂-CH), 3,10 (td,
1H, CH), 3,22 (m, 1H, CH), 3,60 et 3,75 (m, 2x1H, N-CH₂-CH), 4,00 (m,
2H, O-CH₂-), 4,10 et 4,23 (d, 2x1H, N-CH₂-Ph), 7,30-7,45 (m, 5H,
aromatiques),

Spectre infrarouge (CCl₄), bandes caractéristiques (cm⁻¹) : 3105,
30 3090, 3065, 3030, 2920, 2795, 1745, 1712, 1605, 1585, 1495, 1455,
1425, 1365, 1240, 1035, 700.

Exemple 19

En opérant de façon identique à l'exemple 16, mais à partir de 1,46 g d'(hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7SR,7aRS) et 0,83 g d'acide (méthoxy-2 phényl) acétique. Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (0,060-0,200 mm, diamètre de 2,5 cm, hauteur de 20 cm) en éluant sous une pression de 0,5 bar par un mélange de dichlorométhane et de méthanol [91/9 en volumes] et en recueillant des fractions de 60 cm³ les fractions 2 à 5 sont concentrées, recristallisées dans l'acétonitrile et l'on obtient après séchage à 40°C sous 15 Pa 1,35 g d'(hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl) acétyl]-2 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7SR,7aRS) sous forme d'un solide blanc fondant à 205°C.

L'(hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7SR,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

Un mélange de 3,5 g de benzyl-2 (hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7SR,7aRS), 2,0 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur noir de carbone et 75 cm³ d'éthanol est chauffé à 50°C. Après bullage d'hydrogène pendant deux heures, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et purgé à l'aide d'un courant d'azote, filtré et concentré sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,5 g de (hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7SR,7aRS) sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de RMN du proton (DMSO d₆ + CH₃COOD, 250 MHz), δ (ppm): 1,05 et 1,80 (2m, 2x1H, C-CH₂-CH₂), 1,20 (s, 3H, CH₃), 1,45 et 2,75 (d et td, 2x1H, C-CH₂-CH₂), 2,20 (m, 1H, CH-CH₂N), 2,80 et 2,90 (t et dd, 2x1H, CH₂-N), 3,05 (t, 1H : C-CH-CH₂N), 3,20 (s, 2H, CH₂OH), 3,20 et 3,40 (t et d, 2x1H, CH₂-N), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 6,90-7,60 (4H aromatiques).

Le benzyl-2 (hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7SR,7aRS) peut être obtenu de la manière suivante :

5 A une suspension de 1,52 g d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 60 cm³ de tétrahydrofurane sont additionnés 8,7 g de benzyl-2 éthano-4,7 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydropyrano[3,4-c]pyrrolone-6 dissous dans 60 cm³ de tétrahydrofurane. Après 2 heures à température ambiante, on ajoute goutte à goutte 10 cm³ d'eau puis 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange obtenu est séché sur sulfate de
10 magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 7,0 g de benzyl-2 (hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS, 7SR,7aRS) sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de RMN du proton (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm) : 1,00 et 1,80
15 (2m, 2x1H, : C-CH₂-CH₂), 1,20 (s, 3H, CH₃), 1,30 et 2,60 (m, 2x1H, C-CH₂-CH₂), 2,25 (m, 1H, CH-CH₂N), 2,30 et 2,65 (m, 2x1H, CH₂-N), 2,40 et 3,00 (m, 2x1H, CH₂-N), 3,00 (m, 1H, CH-CH₂N), 3,30 (m, 2H, CH₂OH), 3,55 et 3,70 (d, 2x1H, N-CH₂Ph), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 6,80-8,00 (9H aromatiques).

20 Le benzyl-2 éthano-4,7 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydropyrano[3,4-c]pyrrolone-6 peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium dans 200 cm³ de tétrahydrofurane, préparée à partir de 18 cm³ de bromo-2 anisole et 3,8 g de magnésium, on ajoute goutte à goutte à température
25 ambiante 31 g d'(allyloxycarbonyl)-7 benzyl-2 méthyl-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) dissous dans 100 cm³ de tétrahydrofurane. Après une heure à température ambiante, 200 cm³ d'une solution aqueuse à 26 % de chlorure d'ammonium est coulée en trente minutes, le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle, la phase
30 organique est lavée à l'eau (2 x 150 cm³) puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (0,060-0,200 mm, diamètre de 8 cm, hauteur de 60 cm) en éluant sous

une pression de 0,5 bar par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane [en volumes, 20/80 (4 dm³) puis 30/70 (4 dm³) et 40/60 (4 dm³)] et en recueillant des fractions de 500 cm³. Les fractions 14 à 22 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa).
5 On obtient 13,1 g de benzyl-2 éthano-4,7 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydropyrano[3,4-c]pyrrolone-6.

Spectre de RMN du proton (CDCl₃+ CH₃COOD, 250 MHz), δ (ppm) : 1,15 (s, 3H, CH₃), 1,80, 1,95 et 2,70 (4H, CH₂-CH₂), 2,30 et 3,65 (t et dd, 2x1H, CH-CH₂-N), 2,40 et 3,25 (t, 2H: CH-CH₂-N), 2,90 (m, 1H, CH-CH₂N), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (m, 1H, CH-CH₂N), 3,92 et 4,13
10 CH-CH₂N), 6,80-7,60 (9H aromatiques).

L'allyloxycarbonyl-7 benzyl-2 méthyl-7 perhydroisoindolone-4- (3aRS,7SR,7aRS) peut être obtenue de la manière suivante :

A une solution de 35 g d'allyloxycarbonyl-4 méthyl-4 cyclohexèn-2-one et de 65 cm³ de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine
15 dans 350 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 10 gouttes d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel atteint le reflux après 15 minutes, puis revient lentement (3 heures) à 20°C. 10 g de carbonate de potassium sont additionnés au mélange qui est agité
20 pendant 30 minutes, filtré et concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (0,060-0,200 mm, diamètre de 9 cm, hauteur de 60 cm) en éluant sous une pression de 0,5 bar par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane [en volumes, 30/70 (6 dm³) puis 40/60 (6 dm³) et
25 50/50 (6 dm³)] et en recueillant des fractions de 1000 cm³. A partir des fractions 9 à 15 réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 31 g de allyloxycarbonyl-7 benzyl-2 méthyl-7 perhydroisoindolone-4- (3aRS,7SR,7aRS) sous forme d'huile.

Spectre de RMN du proton (CDCl₃+ CH₃COOD, 250 MHz), δ (ppm) : 1,42
30 (s, 3H, CH₃), entre 2,00 et 3,80 (10H, 2 fois CH-CH₂N, N-CH₂-CH et C-CH₂-CH₂), 4,50 (d, 2H, O-CH₂-CH), 5,20 et 5,30 (dd, 2x1H, CH=CH₂), 5,85 (m, 1H, CH=CH₂), 7,15-7,35 (5H aromatiques).

La N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine peut être préparée selon la méthode de Y.Terao et coll., Chem.Pharm.Bull., 33, 2762 (1985).

5 L'allyloxycarbonyl-4 méthyl-5 cyclohexèn-2-one peut être préparée par analogie avec la méthode décrite par P.E. Vorndam, J.Org.Chem., 55, 3693 (1990).

Exemple 20

A une suspension refroidie à +5°C de 0,5 g d'hydroxy-7 (méthoxy-2 phényl)-7 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolone-4-
10 (3aRS,7RS,7aSR) dans 50 cm³ de méthanol on ajoute 0,027 g de borohydrure de sodium. Après 2 heures d'agitation à 5°C, la solution réactionnelle est additionnée de 0,2 cm³ d'acide chlorhydrique 1N puis concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par
15 50 cm³ d'eau et 70 cm³ de dichlorométhane. Après agitation, la suspension obtenue est filtrée, la phase organique du filtrat est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,42 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindoldiol-4,7-
(3aRS,4RS,7SR,7aSR) sous la forme d'une meringue blanche.

20 Spectre RMN du proton (DMSO d₆ + CH₃COOD) : 1,60 (mt, J = 12,5, 8 et 4, 1H, H en 5); 1,70 (mt, J = 14 et 8, 1H, H en 5); 2,05 (mt, J = 14, 12,5 et 3, 1H, H en 6); 2,45 (mt, J = 14 et 4, 1H, H en 5); 2,7 (mt, 1H, H en 7a); 3,0 (dd large, J = 7, 1H, H en 3a); 3,20 (mf, 1H, H en 3); 3,45 (dd, J = 12 et 1,5, 1H, H en 3); 3,58 (mt, 3H, H en 1 et
25 CH₂CO); 3,75 (mf, 1H, H en 1); 3,8 (s, 3H, OCH₃); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 4,05 (mt, 1H, H en 7); 6,95-7,60 (m 8H, aromatiques).

Spectre infrarouge (CH₂Cl₂), bandes caractéristiques (cm⁻¹) : 3600 + 3530, 2975, 2880, 2835, 1630, 1600 + 1580 + 1495, 1465, 1440, 1245, 1060, 1030.

L'hydroxy-7 (méthoxy-2 phényl)-7 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7RS,7aSR) peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 2,8 g d'hydroxy-7 (méthoxy-2 phényl)-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7RS,7aSR) et de 1,3 cm³ de triéthylamine dans 60 cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute 1,55 g d'acide (méthoxy-2 phényl) acétique, 0,03 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole et 1,96 g de chlorhydrate de (diméthylaminopropyl-3)-1 éthylcarbodiimide-3. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 100 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est recristallisé dans de l'éther éthylique, les cristaux sont essorés puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). on obtient 3,1 g d'hydroxy-7 (méthoxy-2 phényl)-7 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7RS,7aSR) sous la forme d'un solide blanc fondant à 184°C.

Le chlorhydrate d'hydroxy-7 (méthoxy-2 phényl)-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7RS,7aSR) peut être préparé par hydrogénation d'une suspension de 3,3 g de benzyl-2 hydroxy-7 (méthoxy-2 phényl)-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7RS,7aSR) dans 60 cm³ de méthanol et 10 cm³ d'acide chlorhydrique 1N à pression atmosphérique pendant 24 heures à 20°C en présence de 0,6 g d'hydroxyde de palladium à 10 % sur noir de carbone. Le mélange réactionnel est filtré, concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,8 g de chlorhydrate d'hydroxy-7 (méthoxy-2 phényl)-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7RS,7aSR), sous forme de meringue.

Spectre RMN du proton (DMSO, d₆ + CH₃COOD) : 2,90 (d large, J = 8, 2H en 1); 3,35 (mt, 3H, 2H en 3 et H en 3a ou H en 7a); 3,8 (mt, J = 8 et 10, 1H, H en 3a ou H en 7a); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 7,0-7,55 (m, 4H, aromatiques).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3400, 3000 - 2250, 1600 + 1580 + 1490, 1455 + 1440, 1240, 1055, 1025, 795 + 760.

La benzyl-2 hydroxy-7 (méthoxy-2 phényl)-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7RS,7aSR) peut être préparée de la façon suivante :

A une solution de 7 g de benzyl-2 diméthoxy-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR) dans 70 cm³ de dichlorométhane sec, on ajoute 6,5 cm³ de triéthylamine et 6,5 cm³ d'acide trifluoroacétique. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel, refroidi à +5°C est alcalinisé par 50 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N. La phase organique est séparée, lavée par de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est cristallisée dans de l'oxyde de diisopropyle. Le solide, lavé par de l'éther de pétrole, est ensuite essoré, séché sous pression réduite à 40°C. On obtient 3,4 g de benzyl-2 hydroxy-7 (méthoxy-2 phényl)-7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7RS,7aSR), sous la forme d'un solide de couleur crème. PF = 96°C.

Le benzyl-2 diméthoxy-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR) peut être préparé selon le mode opératoire suivant :

A une suspension de bromure de méthoxy-2 phényl magnésium (préparée à partir de 19,3 cm³ de bromo-2 anisole et de 3,7 g de magnésium) dans 30 cm³ d'éther éthylique sec, on ajoute en 30 minutes une solution de 18,1 g de benzyl-2 diméthoxy-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aSR) dans 100 cm³ d'éther éthylique. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux pendant une heure, puis dilué par 50 cm³ de tétrahydrofurane. Après 3 heures de reflux et 20 heures à 20°C, le mélange est refroidi à +5°C, traité par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, extrait par 200 cm³ d'acétate d'éthyle.

La phase organique est lavée par de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,06 - 0,20 mm) dans un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes). On obtient, après séchage du produit sous pression réduite (15Pa), 7 g de benzyl-2 diméthoxy-7,7

(méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR), sous la forme d'une huile.

Spectre RMN du proton (C_6D_6): 1,80 (mt, 2H, H en 5 et H en 6); 2,10 (dd, $J = 9$ et 5, 1H, H en 1); 2,30 (dd, $J = 11,5$ et 10, 1H, H en 3);
5 2,5 (mt, $J = 14$ et 4, 1H, H en 5); 2,7 à 3,0 (mt, 3H, H en 6 et H en 1 et H en 3a ou en 7a); 3,10 (s, 3H, OCH_3); 3,20 (s, 3H, OCH_3); 3,25 (mt, 2H, H en 3 et $N-CH_2-Ph$); 3,40 (mt, 2H, H en 7a et $N-CH_2-Ph$); 3,50 (s, 3H, OCH_3); 6,7-8,6 (m, 9H, aromatiques).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}): 3090 + 3070
10 + 3030, 2930, 2850, 2830, 2810 + 2730, 1600 + 1580 + 1485, 1370, 1465 + 1435, 1235, 1060, 1035, 700.

Le benzyl-2 diméthoxy-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aSR) peut être préparé par hydrogénation d'une suspension de 19 g de benzyl-2 diméthoxy-7,7 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1H-isoindolone-4-(3aRS,7aSR) dans
15 200 cm^3 d'éthanol à pression atmosphérique pendant 6 heures à 20°C en présence de Nickel de Raney (4 cm^3 de la suspension aqueuse commerciale à 50 % filtrée, lavée 3 fois par 20 cm^3 d'éthanol). Le mélange réactionnel est filtré, concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 18,1 g de benzyl-2 diméthoxy-7,7
20 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aSR), sous la forme d'une huile brun-clair.

Spectre RMN du proton ($CDCl_3$) : 3,18 (s, 3H, OCH_3); 3,2 (s, 3H, OCH_3); 3,6 (ab, $J = 12,5$, 2H, $N-CH_2-Ph$); 7,30 (mt, 5H, phényle).

Spectre infrarouge (CCl_4), bandes caractéristiques (cm^{-1}) : 3090 +
25 3070 + 3030, 2960, 2930, 2870, 2835, 2800 + 2730, 1740, 1715, 1495, 1470, 1455, 1245, 1030, 700.

Le benzyl-2 diméthoxy-7,7 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1H-isoindolone-4-(3aRS,7aSR) peut être préparé de la façon suivante :

A une solution de 22,9 g de diméthoxy-4,4 cyclohexadiène-2,5 one-1
30 [J. Org. Chem., 52, 2763 (1987)] et de 46 cm^3 de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine dans 150 cm^3 de dichlorométhane

sec, on ajoute goutte à goutte 3 cm³ d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel atteignant le reflux est laissé revenir à température ambiante, puis agité pendant une heure. Après ajout de 5 g de carbonate de potassium, la suspension obtenue est
5 filtrée, le filtrat concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06 - 0,20 mm), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 puis 80/20 en volumes). On obtient 19 g de benzyl-2 diméthoxy-7,7 hexahydro-
10 2,3,3a,4,7,7a-1H-isoindolone-4-(3aRS,7aSR), sous forme d'huile.

Spectre RMN du proton (DMSO, d₆) : 2,8 (mt, J = 6,5 et 1,5, 1H, H en 7a ou en 3a); 3,10 (mt, 1H, H en 7a ou en 3a); 3,17 (s, 3H, OCH₃); 3,2 (s, 3H, OCH₃); 3,6 (ab, J = 13,5, 2H, NCH₂Ph); 6,18 (d, J = 9, 1H, H en 5); 6,9 (dd, J = 9 et 2,5, 1H, H en 6); 7,3 (mt, 5H,
15 aromatiques)

Spectre infrarouge (CCl₄), bandes caractéristiques (cm⁻¹) : 3095 + 3070 + 3030, 2930, 2830, 2800 + 2740, 1690, 1645, 1495, 1455, 1380, 1235, 1045, 700.

Exemple 21

20 A une suspension refroidie à -70°C, sous atmosphère d'argon, de 0,5 g d'hydroxy-7 (méthoxy-2 phényl)-7 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7RS,7aSR) on ajoute lentement 4 cm³ d'une solution de méthyllithium 1,6 M dans l'ether éthylique. Après retour à température ambiante et agitation pendant 3 heures, le mélange
25 réactionnel est refroidi à +5°C puis additionné de 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et 20 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-
30 0,20 mm) dans de l'acétate d'éthyle puis dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90/10 en volumes). On obtient, après séchage sous pression réduite et recristallisation dans de l'acétonitrile 0,1 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 méthyl-7

perhydroisoindoldiol-4,7-(3aRS,4RS,7aSR), sous la forme de cristaux blancs fondant à 180°C.

Exemple 22

A une solution de 0,81 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4
5 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-(1H)-isoindo-
lol-4-(3aRS,4RS,7aRS) dans 6 cm³ de pyridine on ajoute 0,5 g de té-
troxyde d'osmium en solution dans 5 cm³ de pyridine. Le mélange réac-
tionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures, puis on
ajoute une solution de 0,9 g de bisulfite de sodium dans 15 cm³
10 d'eau, puis 10 cm³ de pyridine; on décante, lave trois fois par
10 cm³ d'eau, puis par 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en
chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur
sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression
réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel
15 de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 20 cm),
en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de
dichloro-1,2 éthane et de méthanol (80/20 en volumes) et en
recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 5 à 10 sont
réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,5 kPa). Le
20 résidu est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle. On obtient 0,169 g
de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2
perhydroisoindoletriol-4,5,6-(3aRS,4RS,7aRS) sous la forme d'une
meringue blanche.

25 Spectre RMN du proton (DMSO d₆, deux rotamères à température
ambiante :

1,2 (s, 6H, 2 CH₃); 2,23 (m, 1H, CH); 3,2 à 3,7 (m, 8H, CHOH + 2 CH₂N
+ CH₂CO); 3,8 (s, 3H, OCH₃); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 4,74 (d, 1H, CHOH);
6,9-7,63 (m, 8H, aromatiques).

Spectre IR (KBr - bandes caractéristiques en cm⁻¹) : 3375, 3075,
30 2960, 2910, 2880, 2835, 1620, 1600-1495-1485, 1465-1440, 1250, 1085-
1055, 1030, 755.

A une suspension de 22,73 g de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium dans 70 cm³ de tétrahydrofurane refroidie à 15°C, on ajoute goutte à goutte sous agitation, une solution de 6,77 g de diméthyl-7,7 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7aRS) dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, puis 5,3 g de chlorure de cérium anhydre. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures, traité par 80 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,5 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 75 cm³. Les fractions 17 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,5 kPa). On obtient 4,98 g de diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS, 4RS,7aRS) sous la forme d'une huile incolore.

Spectre IR (KBr - bandes caractéristiques en cm⁻¹) : 3500, 2945, 2885, 2855, 2840, 1640, 1600-1580-1495, 1465, 1245, 1025.

La diméthyl-7,7 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7aRS) peut être préparée de la manière suivante :

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 16 à partir de 5,2 g de chlorhydrate de diméthyl-7,7 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7aRS) et de 4,71 g d'acide méthoxy-2 phénylacétique et en ajoutant 3,62 cm³ de triéthylamine, on obtient, après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 6 cm, hauteur 30 cm), 5,96 g de diméthyl-7,7 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-

2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7aRS) sous la forme d'une huile incolore.

Le chlorhydrate de diméthyl-7,7 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

- 5 Une solution de 5,83 g de diméthyl-7,7 (vinylloxycarbonyl)-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS, 7aRS) dans 80 cm³ de dioxanne saturé en acide chlorhydrique est agitée à température ambiante pendant 1 heure puis concentrée à sec sous pression réduite (2,5 kPa). Le résidu est dissous dans 150 cm³ d'éthanol, on porte au
10 reflux pendant 1 heure 30 minutes, puis on concentre à sec sous pression réduite (2,5 kPa). On obtient 5,2 g de chlorhydrate de diméthyl-7,7 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7aRS) sous la forme d'une meringue brune.

Spectre IR (KBr - bandes caractéristiques en cm⁻¹) : 2965, 2900,
15 2710-2490-2435, 1675,1590,1460, 1380-1370.

La diméthyl-7,7 (vinylloxycarbonyl)-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7aRS) peut être obtenue de la manière suivante :

- A une solution de 14,7 g de benzyl-2 diméthyl-7,7 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7aRS) dans 100 cm³ de
20 dichloro-1,2 éthane on ajoute à température ambiante 7,9 cm³ de chloroformiate de vinyle. Le mélange réactionnel est porté au reflux 1 heure 30 minutes, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 6,6 cm, hauteur 30 cm),
25 en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 75 cm³. Les fractions 56 à 70 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,5 kPa). On obtient 5,83 g de diméthyl-7,7 (vinylloxycarbonyl)-2 hexahydro-
30 2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7aRS) sous la forme d'une huile jaune.

La benzyl-2 diméthyl-7,7 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7aRS) peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 15,96 g de diméthyl-4,4 cyclohexadiène-2,5-one et de 46 cm³ de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine dans
5 200 cm³ de dichlorométhane, on ajoute, à une température de 10°C, 8 gouttes d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures, puis on ajoute du carbonate de potassium, filtre la solution sur verre fritté et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel
10 de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 8,5 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 38 à 56 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On
15 obtient 14,7 g de benzyl-2 diméthyl-7,7 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7aRS) sous la forme d'une huile jaune.

La diméthyl-4,4 cyclohexadiène-2,5-one est préparée selon la méthode de Zimmerman, J. Am. Chem. Soc., 93, 3653 (1971).

Exemple 23

20 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 22, à partir de 2 g de méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-(1H)-isoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) et de 1 g de tétroxyde d'osmium, on obtient après purification sur colonne de gel de silice 0,6 g de méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2
25 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 perhydroisoindoletriol-4,5,6-(3aRS,4RS,7SR,7aRS), sous forme d'une meringue beige.

Spectre de RMN du proton (DMSO d₆ + CH₃COOD, 250 MHz, T=393°K), δ (ppm) :

Diastéréoisomère A : 1,44 (s, 3H, CH₃), 2,70-3,80 (8H, CO-CH₂Ph et
30 C-CH-CH₂N et N-CH₂-CH), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 4,53 (d, 1H, CH-OH), 4,95 (d, 1H, CH-OH), 6,75-7,75 (13H aromatiques).

Diastéréoisomère B : 1,70 (s, 3H, CH₃), 2,70-3,80 (8H, CO-CH₂Ph et C-CH-CH₂N et N-CH₂-CH), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,39 (d, 1H, CH-OH), 4,90 (d, 1H, CH-OH), 6,75-7,75 (13H aromatiques).

Spectre IR (CHCl₃, bandes caractéristiques en cm⁻¹) : 3450, 3105-3065, 2940, 2875, 2835, 1735, 1625, 1605-1495, 1465-1440, 1250-1240, 1030-1050, 700.

Le méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4, 7,7a-(1H)-isoindolol-4-(3aRS,4RS,7S,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

- 10 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 22 à partir de 3,75 g de méthyl-7 phényl-7 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4- (3aRS,7SR, 7aRS) on obtient, après cristallisation dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10 en volume) 2,1 g de méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolol-4-(3aRS,4RS,7S,7aRS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 188°C.

La méthyl-7 phényl-7 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) peut être préparée de la manière suivante :

- 20 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 16 à partir de 7 g de chlorhydrate de méthyl-7 phényl-7 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) et de 5,38 g d'acide méthoxy-2-phénylacétique on obtient, après purification sur colonne de gel de silice, 7,25 g de méthyl-7 phényl-7 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) sous la forme d'une huile jaune.

Spectre IR (CCl₄, bandes caractéristiques en cm⁻¹) : 3450, 3090-3065-3030, 2975, 2940, 2875, 2835, 1680, 1650, 1605-1495, 1460, 1440, 1245, 1050-1030, 700.

Le chlorhydrate de méthyl-7 phényl-7 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

5 En opérant suivant le mode opératoire de l'exemple 22 à partir de 8 g de méthyl-7 phényl-7 (vinylloxycarbonyl)-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) on obtient 7 g de chlorhydrate de méthyl-7 phényl-7 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) sous la forme d'une meringue rose utilisée directement à l'étape suivante.

10 La méthyl-7 phényl-7 (vinylloxycarbonyl)-2 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) peut être obtenue de la manière suivante :

A une solution de 11,7 g de benzyl-2 méthyl-7 phényl-7 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) dans 150 cm³ de
15 dichloro-1,2 éthane on ajoute à température ambiante 5,2 cm³ de chloroformiate de vinyle. Le mélange réactionnel est porté au reflux 2 heures, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,5 cm, hauteur 25 cm), en
20 éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 90 cm³. Les fractions 10 à 21 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,5 kPa). On obtient 8,1 g de méthyl-7 phényl-7 (vinylloxycarbonyl)-2 hexahydro-
25 2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) sous la forme d'une huile jaune clair utilisée directement pour l'étape suivante.

Spectre de RMN du proton (DMSO d₆, 250 MHz), δ (ppm) : 1,67 (s, 3H, CH₃), 2,60 (m, 2H, N-CH₂-CH), 3,10 (m, 1H, CH₂-CH-C), 3,30 (m, 2H, N-CH₂-CH), 3,40 (m, 1H, CH₂-CH-C), 4,00 (d, 1H, CO-CH=CH₂), 4,40 et 4,7
30 (2d, 2x1H, -CH=CH₂), 6,11 (d, 1H, CH=CH-C), 6,95 (q, 1H, CO-CH=CH₂), 7,2-7,5 (m, 5H, aromatiques)

La benzyl-2 méthyl-7 phényl-7 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS) peut être obtenue de la manière suivante :

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 22 à partir de
5 11,8 g de phényl-4 méthyl-4 cyclohexadiène-2,5-one-1-(4RS) et de
28 cm³ de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine, on
obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice et
cristallisation dans l'oxyde d'isopropyle, 6 g de benzyl-2 méthyl-7
phényl-7 hexahydro-2,3,3a,4,7,7a-1(H)-isoindolone-4-(3aRS,7SR,7aRS)
10 sous la forme d'un solide jaune fondant à 110°C.

La phényl-4 méthyl-4 cyclohexadiène-2,5-one peut être préparée selon
la méthode de H.E Zimmerman et G.Jones, J. Amer. Chem. Soc., 92, 9,
2753 (1970).

Exemple 24

15 A une solution de 1,0 g de (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6
perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) dans 100 cm³ de dichlorométhane
on ajoute 1,5 cm³ de triéthylamine. Le mélange réactionnel est
refroidi à 5°C et 0,60 g d'acide (diméthylamino-2 phényl) acétique,
0,10 g d'hydroxy-1 benzotriazole monohydrate et 0,70 g de
20 chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide sont
additionnés. Le mélange réactionnel est maintenu 1 heure à 5°C et 16
heures à 20°C puis est lavé 2 fois avec 100 cm³ d'eau, séché sur
sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite
(2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de
25 silice (0,060-0,200 mm, diamètre de 4 cm, hauteur de 50 cm) en éluant
sous une pression de 0,7 bar par un mélange de dichlorométhane et de
méthanol [97/3 en volumes] et en recueillant des fractions de 50 cm³.
Les fractions 14 à 19 sont concentrées et l'on obtient après séchage
à 40°C sous 15 Pa 1,0 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(diméthylamino-2
30 phényl) acétyl]-2 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) sous
forme d'une poudre blanche qui est dissoute dans 50 cm³ de dioxanne.
On ajoute 3 cm³ d'une solution 5M d'acide chlorhydrique dans le
dioxanne, après 1 heure à température ambiante la solution est

concentrée sous pression réduite (2,7 kPa), agitée dans l'éther isopropylique, filtrée et séchée à 40°C sous 15 Pa. On obtient 0,94 g de chlorhydrate de (méthoxy-2 phényl)-4 [(diméthylamino-2 phényl) acétyl]-2 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR).

- 5 Spectre de R.M.N. ^1H (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm): à température ambiante, on observe le mélange des rotamères. 0.91 et 0.92 (2d, $J=7$ Hz, 3H en totalité : CH_3 en 5); de 1.25 à 1.90 (mt, 3H: CH_2 7 et 1H du CH_2 5); de 2.00 à 2.50 (mt, 2H: l'autre H du CH_2 5 et H 6); de 2.50 à 2.80 (mt, 1H: H 7a); 2.83 et 3.00 (2t larges, $J=8$ Hz, 1H en totalité: H 3a); 3.00 à 10 4.20 (mt, 6H: NCH_2 1 - NCH_2 3 et CH_2Ar); 3.24 (s, 6H: $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.80 et 3.83 (2s, 3H en totalité: OCH_3); de 6.85 à 7.95 (mt, 8H: H Aromatiques).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2950-2920, 2790-2100, 1640, 1600, 1500, 1435, 15 1465, 1375, 1235, 1025, 760.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19,5^\circ$ (C = 5 g/l, méthanol).

L'acide diméthylamino-2 phényl acétique peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet EP 429,366.

- Le (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) 20 peut être préparé comme à l'exemple 1 en partant de méthyl-5 cyclohexèn-2-one-(R) dont la préparation est décrite par W.Oppolzer et M.Petrzilka, Helv.Chim.Acta, 61(8) 2755 (1978).

Exemple 25

- A une solution de 1,0 g de (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 25 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) dans 70 cm^3 de dichlorométhane on ajoute 1,0 cm^3 de triéthylamine. Le mélange réactionnel est refroidi à 5°C et 0,69 g d'acide (benzoxy-2 phényl)-2 propionique-(S), 0,045 g d'hydroxy-1 benzotriazole monohydrate et 0,56 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide sont 30 additionnés. Le mélange réactionnel est maintenu 1 heure à 5°C et 16 heures à 20°C puis est lavé 2 fois avec 50 cm^3 d'eau, séché sur

sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (0,060-0,200 mm, diamètre de 4 cm, hauteur de 35 cm) en éluant sous une pression de 0,7 bar par un mélange de dichlorométhane et de méthanol [97,5/2,5 en volumes] et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 8 à 14 sont concentrées et l'on obtient après séchage à 40°C sous 15 Pa 1,0 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(benzoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) sous forme d'un solide blanc.

10 Spectre de R.M.N. ¹ H (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, à une température de 393 K, δ en ppm): 0.91 (d, J= 7 Hz, 3H: CH₃ en 5); de 1.25 à 1.40 et 1.72 (2 mts, 1H chacun: CH₂ 7); 1.30 (d, J= 7 Hz, 3H: CH₃ 5); 1.62 et 2.05 (respectivement d large et t, J= 12.5 Hz, 1H chacun: CH₂ 5); 2.17 (mt, 1H: H 6); 2.37 (mt, 1H: H 7a); 2.77 (t large, J= 7.5 Hz, 1H: H 3a); de 3.05 à 3.60 (mt, 4H: NCH₂ 1 et NCH₂ 3); 3.83 (s, 3H: OCH₃); 4.19 (q, J= 7 Hz, 1H: CHAr); de 4.95 à 5.25 (mt, 2H: OCH₂Ar); de 6.85 à 7.55 (mt, 13H: H Aromatiques).

IR (KBr, cm⁻¹): 3425, 3075, 3035, 2950, 2925, 2870, 2850, 1635, 1600, 1585, 1490, 1455, 1435, 1235, 1030, 755, 700.

A une solution de 0,85 g de [(benzoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) dans 12 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 0,2 g d'hydroxyde de palladium à 20 % et on fait buller de l'hydrogène dans le mélange réactionnel à 40°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante et purge à l'argon, le mélange est filtré sur célite et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est recristallisé dans l'éthanol et l'on obtient après filtration et séchage 0,5 g de [(hydroxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) sous la forme de cristaux blancs fondant à 280°C [α]_D = -26,5° (C=5,3 g/l, CHCl₃).

L'acide (benzoxy-2 phényl)-2 propionique-(S) peut être préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 93/21155.

Exemple 26

En opérant de façon identique à l'exemple 1, on utilise 1,5 g de (hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7SR,7aRS) et 0,9 g d'acide (N,N-diméthylamino-2 phényl) acétique. Après concentration, le résidu brut est recristallisé dans l'acétonitrile et l'on obtient après séchage à 40°C sous 15 Pa 1,0 g de [(N,N-diméthylamino-2 phényl) acétyl]-2 (hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7SR,7aRS) sous forme d'un solide blanc fondant à 138-142°C.

10 Exemple 27

En opérant de façon identique à l'exemple 1, on utilise 3,0 g de (hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7SR,7aRS) et 1,74 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S). Après recristallisation du résidu brut dans l'acétonitrile, on effectue une séparation des 2 diastéréoisomères par Chromatographie Liquide Haute Performance (C.L.H.P.) sur une colonne de gel de silice (diamètre de 4 cm, hauteur de 10 cm) en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle, de cyclohexane et de méthanol [64/35/1 en volumes]. Les fractions recueillies sont concentrées et le solide recristallisé dans l'acétonitrile, on obtient après séchage à 40°C sous 15 Pa 0,10 g d'(hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7R,7aS) sous forme de cristaux blancs fondant à 215°C.

25 Exemple 28

En opérant comme à l'exemple 1, on obtient après séparation par CLHP le [(N,N-diméthylamino-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) sous forme d'un solide blanc fondant à 83°C. $[\alpha]_D^{20} = +32,7^\circ$ dans le méthanol à 20°C (C=5,08 g/l).

- Spectre de R.M.N. ^1H (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d_4 , à une température de 403 K, δ en ppm): 0.92 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH_3 en 5); de 1.25 à 1.45 et 1.80 (respectivement mt et d large ($J = 14$ Hz), 1H chacun: CH_2 7); 1.36 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH_3); 5 1.63 et 1.97 (respectivement d large et t, $J = 12.5$ Hz, 1H chacun: CH_2 5); 2.19 (mt, 1H: H 6); 2.48 (mt, 1H: H 7a); 2.58 (s, 6H: $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.82 (t large, $J = 8$ Hz, 1H: H 3a); de 3.10 à 3.60 (mt, 4H: NCH_2 1 et NCH_2 3); 3.83 (s, 3H: OCH_3); 4.46 (q, $J = 7$ Hz, 1H: CHAr); de 6.85 à 7.40 (mt, 8H: H Aromatiques).
- 10 IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2925, 2870, 2780, 1625, 1600, 1585, 1490, 1435, 1455, 1370, 1235, 1035, 755.

Exemple 29

- A une solution de 2,77 g d'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), de 1,80 g d'acide (méthoxy-15 2 phényl)-2-propionique-(S) et de 30 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole dans 80 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute 2,1 g de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 40 cm^3 d'eau, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression
- 20 réduite (2,7 KPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,20 mm, diamètre 5 cm, hauteur 40 cm) dans un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (30/70 en volumes) puis dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90/10 en volumes) On obtient 3,6 g d'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2
- 25 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(mélange des 2 diastéréoisomères 3aR,4R,6S,7aS,S et 3aS,4S,6R, 7aR,S) après évaporation de l'éluant et séchage sous pression réduite (2,7 KPa), sous la forme d'un solide blanc. $\text{P}_{\text{fk}} = 178^\circ\text{C}$.

- RMN du proton ($\text{DMSO}-d_6$, avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD , à 30 une température de 393°K, δ ppm): on observe le mélange de 2 diastéréoisomères. 1,20 à 2,10 (mt, 4H, CH_2 en 7 et CH_2 en 5); 1,29 et 1,33 (2d, $j = 7$, 3H, CH_3); 2,05 à 2,30 (mt, 1H: H 6); 2,40 à 2,60 (mt, 1H: H 7a); 2,75 à 2,90 (mt, 1H, H: 3a); 2,90 à 3,60 (mt, 4H:

NCH₂); 3,35 (d, j = 5,5, 2H: OCH₂); 3,76 - 3,78 - 3,83 et 3,85 (4s, 6H: OCH₃); 4,05 à 4,25 (mt, 1H: ArCH); 6,85 à 7,65 (mt, 8H: H Aromatiques).

Spectre infrarouge (bandes caractéristiques en cm⁻¹): 3425, 2930,
5 2885, 2840, 1625, 1600 + 1490 + 1435, 1460, 1375, 1240, 1030, 755

Exemple 30

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 16, à partir de 1,21 g d'acide indolyl-3 acétique et de 1,39 g de (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-5 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,5RS,7aSR), on obtient,
10 après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 25 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) 0,88 g de (méthoxy-2 phényl)-4 (indolyl-3 acétyl)-2 méthyl-5 perhydroisoindolol -4-(3aRS,4RS,5RS,7aSR) sous la
15 forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆, 250 MHz à une température de 393 K, d en ppm): 0.60 (d, J= 7 Hz, 3H: CH₃); 1.36 et de 1.70 à 1.95 (2 mts, respectivement 1H et 3H: CH₂ en 6 et CH₂ en 7); de 2.45 à 2.65 (mt, 2H: H 7a et H 5); 2.90 (t, J= 7 Hz, 1H: H 3a); de 3.10 à 3.60 (mt, 20 4H: NCH₂ 3 et NCH₂ 1); 3.65 (s large, 2H: ArCH₂); 3.75 (s large, 1H: OH); 3.85 (s, 3H: OCH₃); de 6.90 à 7.65 (mt, 9H: H Aromatiques); 10.35 (mf, 1H: NH).

Exemple 31

En opérant comme à l'exemple 33, mais à partir de 2,5 g de (fluoro-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) et de 2,17 g
25 d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S), on obtient, après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 25 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle
30 (90/10 en volumes), 3,87 g d'un solide qui est recristallisé dans de l'acétonitrile pour fournir 2 g de (fluoro-2 phényl)-4 [(méthoxy-2

phényl)-2 propionyl-(S)-2 méthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) sous la forme d'un solide blanc fondant à 170°C.

Exemple 32

En opérant de façon identique à l'exemple 1, on utilise 1,5 g de
5 (hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7SR,7aRS) et 0,88 g d'acide indole-3 acétique. Après concentration, le résidu brut est recristallisé dans l'acétonitrile et l'on obtient après séchage à 40°C sous 15 Pa, 0,7 g
10 d'(hydroxyméthyl)-7 (indolyl-3 acétyl)-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7SR,7aRS) sous forme d'un solide blanc fondant à 170-180°C (fusion pâteuse).

Spectre de R.M.N. ¹ H (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, à une température de 393 K, δ en ppm): 1.12 et 1.48 (2d larges, J= 13 Hz, 1H chacun: 1H du CH₂ 6 et 1H du CH₂ 7);
15 1.23 (s, 3H: CH₃); 1.91 et 2.71 (2 dts larges, J= 13 et 4 Hz, 1H chacun: l'autre H du CH₂ 6 et l'autre H du CH₂ 7); 2.18 (mt, 1H: H 7a); 3.02 (mt, 1H: H 3a); 3.25 et 3.33 (2d, J= 10.5 Hz, 1H chacun: OCH₂); de 3.20 à 3.80 (mt, 4H: NCH₂ 3 et NCH₂ 1); 3.63 (s large, 2H: ArCH₂); 3.86 (s, 3H: OCH₃); de 6.90 à 7.65 (mt, 9H: H Aromatiques).
20 IR (KBr, cm⁻¹): 3420, 2925, 2875, 2830, 1610, 1485, 1435, 1460, 1230, 1025, 760, 740.

Exemple 33

A une solution de 0,52 g de (bis-trifluorométhyl-3,5 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR) et de 0,34 g d'acide (méthoxy-2
25 phényl)-2 propionique-(S) dans 10 cm³ de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 0,02 g d'hydroxy-1-benzotriazole et 0,37 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On agite 18 heures à température ambiante puis on lave la phase organique par 2 fois 20 cm³ d'eau, puis par 20 cm³ d'une solution
30 aqueuse saturée en chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le

résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,6 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en
5 recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 14 à 35 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,53 g de [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 bis-trifluorométhyl-3,5 phényl-4 perhydroisoindolol-4-(3aR,4R,7aS) et (3aS,4S,7aR) (mélange 50/50 des deux diastéréoisomères) sous la forme
10 d'une meringue blanc cassé.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆, 250MHz, à une température de 393 K, on observe le mélange de deux diastéréoisomères): de 1.2 à 2.0 (mt, 6H, CH₂); de 1.25 à 1.4 (mt, 3H, CH₃); de 2.3 à 2.7 (mt, 1H, H7a); de 2.6 à 2.9 (mt, 1H, H3a); de 3.1 à 3.65 (mt, 4H, NCH₂); 3.8 (s très
15 large, 3H, OCH₃); de 4.1 à 4.25 (mt, 1H, ArCH); de 4.8 à 5.2 (mf étalé, 1H, OH); de 6.95 à 7.4 (mt, 4H, H de l'aromatique disubstitué); de 7.9 à 8.3 (mt, 3H, H de l'aromatique trisubstitué).

Spectre infrarouge (bandes caractéristiques en cm⁻¹): 3340, 2935, 2875, 2860, 1625, 1495, 1460, 1450, 1440, 1175, 1130, 845.

20 Le (bis-trifluorométhyl-3,5 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR) peut être obtenu de la façon suivante :

A une solution de 0,82 g de benzyl-2 (bis-trifluorométhyl-3,5 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR) dans 15 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 0,25 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 10 %, puis le mélange réactionnel est hydrogéné sous agitation au reflux.
25 Après 1 heures de réaction, le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,52 g de (bis-trifluorométhyl-3,5 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR) sous la forme d'une pâte noire.

30 Le benzyl-2 (bis-trifluorométhyl-3,5 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR) peut être obtenu de la façon suivante :

A une solution de 3,06 cm³ de bis-trifluorométhyl-3,5 bromobenzène dans 15 cm³ de tétrahydrofurane sec, on ajoute, à -78°C, une solution de 10,9 cm³ de butyllithium 1,6 M dans l'hexane. Cette solution est agitée 30 minutes à -78°C, puis on coule goutte à goutte une solution de 1 g de benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aSR) dans 5 cm³ de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 18 heures, traité par 20 cm³ d'eau puis extrait par 20 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 20 cm³ d'eau, puis par 20 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 26 à 37 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,82 g de benzyl-2 (bis-trifluorométhyl-3,5 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aSR) sous la forme d'une huile.

20 Exemple 34

A une solution de 0,66 g d'acide méthoxy-2 phénylacétique dans 30 cm³ de dichlorométhane on ajoute à 5°C, 0,65 g de N,N' carbonyl-diimidazole. Après 4 heures d'agitation à température ambiante on additionne goutte à goutte une solution contenant 1 g de méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindol-4,5-diol (3aRS,4RS,5RS,7SR,7aRS) dans 20 cm³ de dichlorométhane. Après 48 heures d'agitation le milieu réactionnel est lavé avec 50 cm³ d'eau puis avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,2 cm, hauteur 26 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en

recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 11 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,5 kPa). On obtient 1 g de méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 perhydroisoindol-4,5-diol (3aRS,4RS,5RS,7SR,7aRS) sous la forme d'une meringue blanche.

RMN ¹H (DMSO d₆ + AcOD, 250 MHz, T=413K), d(ppm): 1,60 (s, 3H: -CH₃), 1,85 et 2,45 (dd et t, 2x1H, CH-CH₂-C), 2,73 (m, 1H: C-CH-CH₂N), 2,90 et 3,20 (2t, 2x1H, N-CH₂-CH), 3,20 et 3,50 (2m, 2x1H, N-CH₂-CH), 3,22 (m, 1H: C-CH-CH₂-N), 3,38 (s, 2H, CO-CH₂-Ph), 3,68 (s, 3H, -OCH₃), 3,82 (s, 3H: OCH₃), 4,93 (dd, 1H: C-CH-OH), 6,80-7,65 (m, 13H aromatiques).

Le méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindol-4,5-diol (3aRS,4RS,5RS,7SR,7aRS) peut être préparé de la façon suivante :

A une solution de 1,6 g de benzyl-2 méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindol-4,5-diol (3aRS,4RS, 5RS,7SR,7aRS) dans 50 cm³ d'éthanol anhydre on ajoute 0,3 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 20 % ; puis le mélange réactionnel est hydrogéné, sous agitation, à une température de 60°C et sous pression atmosphérique. Après 2 heures de réaction le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1 g de méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindol-4,5-diol (3aRS,4RS,5RS,7SR,7aRS) sous la forme d'une meringue crème utilisée directement pour l'étape suivante.

Le benzyl-2 méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindol-4,5-diol (3aRS,4RS,5RS,7SR,7aRS) peut être préparé de la façon suivante :

On additionne 37 cm³ d'une solution 1,38 molaire de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium dans le tétrahydrofurane à une solution contenant 2,4 g d'acétoxy-5 benzyl-2 méthyl-7 phényl-7 perhydroisoindol-4-one (3aRS,5RS,7SR,7aRS) dans 50 cm³ de tétrahydrofurane à 4°C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures, traité par 150 cm³ d'une solution aqueuse saturée en

chlorure d'ammonium, repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 100 cm³ d'eau puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 27 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 8 à 15 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,5 kPa). On obtient 1,65 g de benzyl-2 méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindol-4,5-diol (3aRS,4RS,5RS,7SR,7aRS) sous la forme d'une meringue jaune.

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 15 à partir de 16,22 g d'acétoxy-6 méthyl-4 phényl-4 cyclohexène-2 (mélange des formes A et B) et de 22,25 g de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine on obtient après purification sur colonne de gel de silice 2 g d'acétoxy-5 benzyl-2 méthyl-7 phényl-7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindol-4-one (3aRS,5RS,7SR,7aRS) sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 1,75 (s, 3H: -CH₃), 2,07 et 2,30 (t et dd, 2x1H, N-CH₂-CH), 2,25 (s, 3H: -CH₃), 2,44 et 2,60 (m et t, 2x1H, C-CH₂-CH), 2,77 et 3,48 (dd, 2H, N-CH₂-CH), 3,08 (t, 1H: CO-CH-CH), 3,19 (m, 1H: C-CH-CH), 3,53 et 3,63 (d, 2H, N-CH₂-Ph), 5,64 (dd, 1H: O-CH-CO), 7,15-7,40 (m, 5H, aromatiques).

L'acétoxy-6 méthyl-4 phényl-4 cyclohexène-2-one (mélange 6/4 des formes A et B) peut être préparée à partir de la méthyl-4 phényl-4 cyclohexène-2-one selon la méthode décrite par G.M. Rubottom at coll., J. Org. Chem., 43,1599,(1978).

La méthyl-4 phényl-4 cyclohexène-2-one peut être préparée selon la méthode de H.E Zimmerman et G.Jones, J. Am. Chem. Soc., 92, 9, 2753,(1970).

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques constituées par un produit de formule générale (I) ou un sel lorsqu'ils existent, éventuellement en association avec tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les compositions selon l'invention peuvent être
5 utilisées par voie parentérale, orale, sublinguale, rectale, topique, oculaire, intranasale ou en aérosols à visée pulmonaire.

Les compositions stériles pour administration parentérale qui peuvent être notamment utilisées sous forme de perfusions sont de préférence
10 des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces
15 compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles
20 peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires ou des capsules rectales, qui contiennent outre le produit actif des
25 excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention
30 (éventuellement associé à un autre produit pharmaceutiquement compatible) est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent éga-

lement comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des
5 suspensions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple
10 des crèmes, des pommades, ou des lotions.

Les compositions pour administration oculaires peuvent être des instillations.

Les compositions pour administration intranasale peuvent être des solutions ou des poudres pharmaceutiquement acceptables destinées à
15 des gouttes ou à des pulvérisations.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, du sérum ou tout
20 autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 μm , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

25 En thérapeutique humaine, les produits selon l'invention peuvent être particulièrement utiles dans le traitement des douleurs d'origine traumatique, post-chirurgicale, menstruelle, céphaliques, dans les algies vasculaires de la face (cluster headache) et dans les traitements des migraines. Les nouveaux dérivés de l'isoindole sont également
30 utiles dans le traitement de l'inflammation en rhumatologie, dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et dans les troubles dus

au dérèglement du système immunitaire, dans les traitements des inflammations en dermatologie tels que le psoriasis, l'herpès, les urticaires, les eczémas, les photodermatoses, les brûlures et dans les troubles inflammatoires dentaires ou oculaires et dans le domaine des

5 sécrétions lachrymales ; ils sont également utiles dans les traitements des manifestations spasmodiques, douloureuses et inflammatoires des voies digestives (colites ulcéreuses, syndrome du colon irritable, maladie de Crohn), des voies urinaires (hyperréflexies urinaires, cystites) et des voies respiratoires (asthme, hypersécrétion

10 bronchique, bronchite chronique, rhinites) ainsi que dans les traitements anti-émétiques. Les produits selon l'invention peuvent également trouver une application dans les traitements de maladies neurologiques, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, dans les traitements des maladies inflammatoires et/ou autoimmunes et/ou

15 démyélinisantes du système nerveux central et/ou périphérique (sclérose en plaque, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathies d'origine virale ...), dans les syndromes neurologiques en relation avec une extravasation plasmatique (oedème de la moelle épinière, oedème cérébral...), en relation avec une atteinte de la barrière

20 hématoencéphalique ou dans tout syndrome neurologique spastique (traitements myorelaxants). Les produits selon l'invention peuvent également être utiles dans les traitements de l'anxiété, des psychoses, de la schizophrénie, ou encore dans les traitements des troubles cardiovasculaires tels de l'hypotension. Une autre applica-

25 tion peut être également le traitement des troubles gynécologiques, le traitement des troubles liés à une mauvaise régulation de la croissance (nanisme, hypotrophies secondaires à des maladies chroniques de l'enfant, ostéoporose, développement de greffes).

Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement.

30 Pour un adulte, elles sont généralement comprises entre 0,25 et 1500 mg par jour en prises échelonnées.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition selon l'invention.

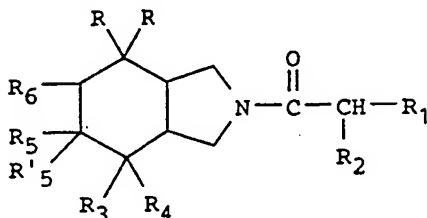
Exemple

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés de produit
5 actif ayant la composition suivante :

- (méthoxy-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phénylacétyl)-2 méthyl-5
perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,5RS,7aSR) 25 mg
- amidon 83 mg
- silice 30 mg
- 10 - stéarate de magnésium 3 mg

REVENDICATIONS

1 - Un dérivé de perhydroisoindole caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



5 dans laquelle

- le symbole R_1 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle pouvant être éventuellement substitués (par des atomes d'halogène ou des radicaux amino, alcoylamino ou dialcoylamino),
- 10 alcoyloxy ou alcoylthio pouvant être éventuellement substitués [par des radicaux hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino éventuellement substitués (par des radicaux phényle, hydroxy ou amino), ou dialcoylamino dont les parties alcoyle forment avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle à 5 à 6 chaînons pouvant
- 15 contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, éventuellement substitué par un radical alcoyle, hydroxy, hydroxyalcoyle)], ou substitué par des radicaux amino, alcoylamino, dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle tel que défini
- 20 ci-dessus, ou représente un radical cyclohexadiényle, naphtyle, indényle ou hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé contenant 5 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, et éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou alcoyloxy,
- 25 - le symbole R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, acyloxy, carboxy, alcoyloxy-

carbonyle, dialcoylaminoalcoyloxy-carbonyle, benzyloxy-carbonyle, amino ou acylamino,

- le symbole R_3 représente un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyle ou alcoyloxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone ou par un atome de fluor, ou disubstitué par des radicaux trifluorométhyle et

- les symboles R_5 et R'_5 sont identiques ou différents et représentent l'un un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou alcoyle et l'autre un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, et

10 - le symbole R_4 représente un radical hydroxy, ou bien

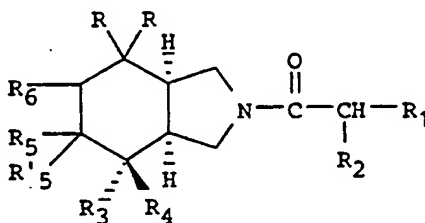
- le symbole R_4 représente un atome de fluor si les symboles R_5 et R'_5 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, ou bien

- le symbole R_4 forme avec R_5 une liaison et,

15 - le symbole R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxy ou hydroxyalcoyle, et

- les symboles R représentent l'un un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, un radical hydroxy ou hydroxyalcoyle et l'autre un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, phényle ou hydroxyalcoyle,

20 les radicaux alcoyle et acyle cités ci-dessus étant (sauf mention spéciale) droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone, sous forme racémique, sous ses formes stéréoisomères de structure :



25 sous ses formes (R) ou (S) sur la chaîne $-CH(R_1)R_2$, ou sous forme du mélange de plusieurs de ces formes, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

2 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce que le symbole R_1 est un radical hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé choisi parmi thiényl, furyl, pyridyl, dithiényl, indolyl, isoindolyl, benzothiényl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, thiadiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, ou naphtyridinyl.

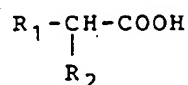
3 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce que le symbole R_1 représente un radical phényle éventuellement substitué par un radical hydroxy, alcoyloxy, ou dialcoylamino, ou un radical hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé contenant 5 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, le symbole R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, le symbole R_3 représente un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyloxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone ou par un atome de fluor, ou disubstitué par des radicaux trifluorométhyle, les symboles R_5 et R'_5 sont identiques ou différents et représentent l'un un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou alcoyle et l'autre un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, le symbole R_4 représente un radical hydroxy et, le symbole R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxy ou hydroxylalcoyle, et les symboles R représentent l'un un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, un radical hydroxy ou hydroxylalcoyle et l'autre un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou phényle.

4 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du diméthyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolediol-4,5.

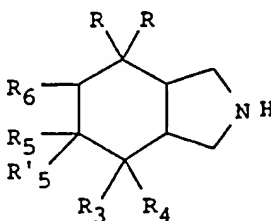
5 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 méthyl-5 perhydroisoindolol-4.

6 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du [(hydroxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-6 perhydroisoindolol-4.

- 7 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du (hydroxyméthyl)-7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 méthyl-7 perhydroisoindolol-4.
- 5 8 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du (hydroxyméthyl)-7 (indolyl-3 acétyl)-2 (méthoxy-2 phényl)-4 méthyl-7 perhydroisoindolol-4.
- 9 - Procédé de préparation d'un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un acide ou
- 10 un dérivé réactif de l'acide de formule générale :



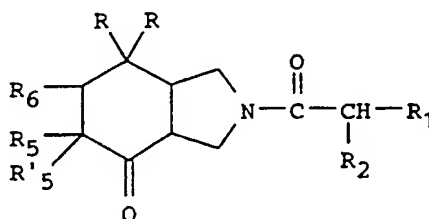
dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme dans la revendication 1, sur un dérivé de l'isoindole de formule générale :



- 15 dans laquelle les symboles R , R_3 , R_4 , R_5 , R'_5 et R_6 sont définis comme dans la revendication 1, puis transforme éventuellement le produit obtenu pour lequel R_4 est un radical hydroxy et R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle en un produit pour lequel R_4 est un atome de fluor et R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical
- 20 alcoyle ou pour lequel R_4 et R_5 forment ensemble une liaison, et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel lorsqu'ils existent.
- 10 - Procédé de préparation d'un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un composé
- 25 organométallique de formule générale :

R₃-M

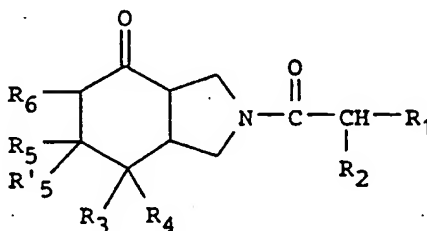
dans laquelle R₃ est défini comme précédemment, et M représente le lithium, un radical MgX ou CeX₂ pour lequel X est un atome d'halogène, sur un dérivé de perhydroisoindolone de formule générale :



5

dans laquelle R₁, R₂, R₅, R'₅, R₆ et R sont définis comme dans la revendication 1, et dont de préférence les radicaux hydroxy sont préalablement protégés, puis transforme le cas échéant l'alcool obtenu en un dérivé de perhydroisoindole pour lequel R₄ est un atome de fluor et R₅ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou en un dérivé de perhydroisoindole pour lequel R₄ et R₅ forment ensemble une liaison, ou élimine le cas échéant le radical protecteur de R₅, et sépare éventuellement les isomères, et/ou transforme le produit obtenu en un sel, lorsqu'ils existent.

11 - Procédé de préparation d'un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, pour lequel l'un des radicaux R est un radical hydroxy, R₄ représente un radical hydroxy et l'un au moins de R₅ et R'₅ est un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on opère à partir d'un dérivé de perhydroisoindolone de formule générale :



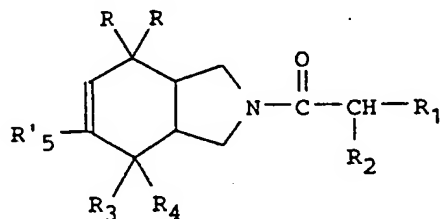
20

dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₆ sont définis comme dans la revendication 1 et R₄, R₅ et R'₅ sont définis comme ci-dessus, par action d'un composé organométallique de formule générale :

R-M

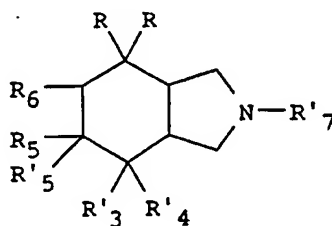
dans laquelle R est un radical alcoyle, phényle ou hydroxyalcoyle dont la fonction hydroxy est préalablement protégée, et M est défini comme dans la revendication 10, ou par réduction dans l'alternative où l'on veut obtenir un dérivé selon la revendication 1 pour lequel l'autre radical R est un atome d'hydrogène, puis le cas échéant élimination des radicaux protecteurs.

12 - Procédé de préparation d'un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, pour lequel R₅ (ou R'₅) et R₆ sont simultanément des radicaux hydroxy et les symboles R sont différents de l'atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait agir le tétroxyde d'osmium sur un dérivé de perhydroisoindole de formule générale :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R et R'₅ sont définis comme dans la revendication 1.

13 - Un dérivé de perhydroisoindole caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



dans laquelle R, R₅, R'₅ et R₆ sont définis comme précédemment dans la revendication 1, R'₃ et R'₄ sont soit définis comme R₃ et R₄ dans la revendication 1, soit forment ensemble un radical oxo et R'₇ est soit un atome d'hydrogène, soit représente un radical protecteur, sous forme racémique, sous ses formes stéréoisomères, ou à l'état de

mélange de plusieurs de ces formes, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

14 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 13
caractérisé en ce que le radical protecteur R'7 peut être choisi
5 parmi les groupements alcoyloxy-carbonyle, benzyloxy-carbonyle, benzyle
éventuellement substitués, formyle, chloracétyle, trichloracétyle,
trifluoracétyle, vinyloxy-carbonyle, phénoxy-carbonyle, chloro-1
éthoxy-carbonyle ou chloro-carbonyle.

15 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient
10 au moins un produit selon la revendication 1, à l'état pur ou sous
forme d'association avec un ou plusieurs adjuvants ou diluants
compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

16 - Association d'au moins un dérivé de perhydroisoindole selon la
revendication 1 avec au moins un antagoniste des récepteurs NK2.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D209/44 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 514 273 (RHONE-POULENC RORER SA) 19 November 1992 see claims ---	1,15
A	EP,A,0 429 366 (RHÔNE-POULENC SANTÉ) 29 May 1991 cited in the application see claims ---	1,15
X	EP,A,0 430 771 (RHÔNE-POULENC SANTÉ) 5 June 1991 see claims ---	13,14
A	EP,A,0 514 274 (RHONE-POULENC RORER SA) 19 November 1992 see claims ---	13,14
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 October 1994

Date of mailing of the international search report

25. 10. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO,A,93 21155 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 28 October 1993 * document complet * ---	1,15
P,X	WO,A,93 21154 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 28 October 1993 * document complet * -----	13,14

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0514273	19-11-92	FR-A- 2676442	20-11-92
		AU-A- 1883692	30-12-92
		CZ-A- 9302447	16-03-94
		EP-A- 0586490	16-03-94
		WO-A- 9220653	26-11-92
		NO-A- 933964	02-11-93
		NZ-A- 242772	27-04-94
EP-A-0429366	29-05-91	FR-A- 2654725	24-05-91
		AU-B- 635361	18-03-93
		AU-A- 6683890	30-05-91
		CA-A- 2030569	24-05-91
		DE-D- 69007429	21-04-94
		DE-T- 69007429	07-07-94
		JP-A- 3176469	31-07-91
		NO-B- 174387	17-01-94
		US-A- 5102667	07-04-92
EP-A-0430771	05-06-91	FR-A- 2654726	24-05-91
		AT-T- 108774	15-08-94
		AU-B- 635984	08-04-93
		AU-A- 6682890	30-05-91
		CA-A- 2030570	24-05-91
		DE-D- 69010851	25-08-94
		JP-A- 3176468	31-07-91
		NO-B- 174148	13-12-93
		US-A- 5112988	12-05-92
EP-A-0514274	19-11-92	FR-A- 2676443	20-11-92
		AU-A- 1884092	30-12-92
		CA-A- 2109297	18-11-92
		CZ-A- 9302448	13-04-94
		EP-A- 0586471	16-03-94
		WO-A- 9220654	26-11-92
		NO-A- 933976	03-11-93
		NZ-A- 242773	27-06-94
WO-A-9321155	28-10-93	FR-A- 2689888	15-10-93
		AU-B- 3956593	18-11-93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9321154	28-10-93	FR-A-	2689889	15-10-93
		AU-B-	3956493	18-11-93

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D209/44 A61K31/40

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 514 273 (RHONE-POULENC RORER SA) 19 Novembre 1992 voir revendications	1, 15
A	EP,A,0 429 366 (RHONE-POULENC SANTÉ) 29 Mai 1991 cité dans la demande voir revendications	1, 15
X	EP,A,0 430 771 (RHONE-POULENC SANTÉ) 5 Juin 1991 voir revendications	13, 14
A	EP,A,0 514 274 (RHONE-POULENC RORER SA) 19 Novembre 1992 voir revendications	13, 14

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (celle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 Octobre 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25. 10. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	WO,A,93 21155 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 28 Octobre 1993 * document complet * ----	1,15
P,X	WO,A,93 21154 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 28 Octobre 1993 * document complet * -----	13,14

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0514273	19-11-92	FR-A- 2676442	20-11-92
		AU-A- 1883692	30-12-92
		CZ-A- 9302447	16-03-94
		EP-A- 0586490	16-03-94
		WO-A- 9220653	26-11-92
		NO-A- 933964	02-11-93
		NZ-A- 242772	27-04-94

EP-A-0429366	29-05-91	FR-A- 2654725	24-05-91
		AU-B- 635361	18-03-93
		AU-A- 6683890	30-05-91
		CA-A- 2030569	24-05-91
		DE-D- 69007429	21-04-94
		DE-T- 69007429	07-07-94
		JP-A- 3176469	31-07-91
		NO-B- 174387	17-01-94
US-A- 5102667	07-04-92		

EP-A-0430771	05-06-91	FR-A- 2654726	24-05-91
		AT-T- 108774	15-08-94
		AU-B- 635984	08-04-93
		AU-A- 6682890	30-05-91
		CA-A- 2030570	24-05-91
		DE-D- 69010851	25-08-94
		JP-A- 3176468	31-07-91
		NO-B- 174148	13-12-93
US-A- 5112988	12-05-92		

EP-A-0514274	19-11-92	FR-A- 2676443	20-11-92
		AU-A- 1884092	30-12-92
		CA-A- 2109297	18-11-92
		CZ-A- 9302448	13-04-94
		EP-A- 0586471	16-03-94
		WO-A- 9220654	26-11-92
		NO-A- 933976	03-11-93
		NZ-A- 242773	27-06-94

WO-A-9321155	28-10-93	FR-A- 2689888	15-10-93
		AU-B- 3956593	18-11-93

Boculaire PCT/SA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1997)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.